

Ergebnisse der Strahlentherapie des operierten Zervixkarzinoms im Vergleich konventioneller und laparoskopischer Verfahren

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae
(Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Dorothee Guderian
geboren am 02.11.1978 in München**

Gutachter

1. Herr PD Dr. med. J. Füller, Klinik für Radiologie, Abt. Strahlentherapie, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
2. Herr Prof. Dr. med. I. Runnebaum, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
3. Frau PD Dr. med. G. Hänsgen, Komm. Direktorin der Klinik für Strahlentherapie, Klinikum der Martin-Luther-Universität Halle

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.04.2007

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGO	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AL	Afterloading
ca.	circa
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIS	Carcinoma in situ
CR	komplette Remission
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
FIGO	Federation of Gynecology and Obstetrics
Gy	Gray
HDR	High-dose-rate Brachytherapy
HE	Hysterektomie
HIV	Human immunodeficiency virus
HPV	humane Papillomviren
HWI	Harnwegsinfekt
LDR	Low-dose-rate Brachytherapy
MRT	Magnetresonanztomographie
NC	keine Veränderung
NW	Nebenwirkungen
PD	Tumorprogredienz
PR	partielle Remission
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
s.	siehe
TNM	Tumor-Nodus-Metastase
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensraten
10-JÜR	10-Jahres-Überlebensraten
5-JRR	5-Jahres-Rezidivraten
10-JRR	10-Jahres-Rezidivraten

Inhaltsverzeichnis

I	Zusammenfassung	3
II	Einleitung	5
2.1	Epidemiologie des Zervixkarzinoms	5
2.2	Symptomatik	6
2.3	Diagnostik und Stadieneinteilung	6
2.4	Therapie des Zervixkarzinoms	8
2.4.1	Operative Therapie	9
2.4.2	Radiochemotherapie	11
2.4.3	Strahlentherapie	12
2.5	Therapiebedingte Nebenwirkungen	15
2.6	Nachsorge	17
2.7	Metastasierung	17
2.8	Das Zervixkarzinomrezidiv	18
2.9	Prognose	19
III	Ziele der Arbeit	20
IV	Material und Methoden	21
4.1	Datenerhebung	21
4.2	Statistische Methoden	22
4.3	Patientengut	23
4.3.1	Altersverteilung	23
4.3.2	Anamnesedauer und Symptome bei Diagnosestellung	23
4.3.3	Histologie und Grading	25
4.3.4	Stadienverteilung	26
4.3.5	Initiale lymphogene Metastasierung	26
4.3.6	Lymphknotenbefall und FIGO-Stadium	26
4.3.7	Operative Therapie	27
4.3.8	Chemotherapie	28
4.3.9	Bestrahlungsdurchführung	28
V	Ergebnisse	31
5.1	Vergleich der Operationsmethoden	31
5.1.1	Übersicht	31
5.1.2	Altersverteilung und FIGO-Stadien	32
5.1.3	Initialer Lymphknotenbefall	32
5.1.4	Anzahl der entnommenen Lymphknoten	34
5.1.5	Risikofaktoren	34
5.2	Überlebensraten	35
5.2.1	Allgemeine Überlebensraten	35
5.2.2	Altersbedingte Überlebensraten	36

5.2.3	Überlebensraten in Abhängigkeit der Histologie	37
5.2.4	Gradingabhängige Überlebensraten	37
5.2.5	Stadienabhängige Überlebensraten	38
5.2.6	Überlebensraten in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls	39
5.2.7	Überlebensraten in Abhängigkeit der Operationsmethode	41
5.2.8	Überlebensraten in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung	43
5.2.9	Rezidivbedingte Überlebensraten	46
5.3	Rezidive	47
5.3.1	Klassifikation und Verteilung	47
5.3.2	Allgemeine Rezidivraten	48
5.3.3	Altersbedingte Rezidivraten	49
5.3.4	Rezidivraten in Abhängigkeit der Histologie	49
5.3.5	Gradingabhängige Rezidivraten	50
5.3.6	Stadienabhängige Rezidivraten	50
5.3.7	Rezidivraten in Abhängigkeit des initialen Lymphknotenbefalls	51
5.3.8	Rezidivraten in Abhängigkeit der Operationsmethode	53
5.3.9	Rezidivraten in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung	55
5.4	Nebenwirkungen und Spätfolgen	57
5.4.1	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	57
5.4.2	Spätfolgen der Strahlentherapie	59
5.4.3	Nebenwirkungen und Spätfolgen in Abhängigkeit der Operationsmethode	62
5.4.4	Nebenwirkungen und Spätfolgen in Abhängigkeit der perkutanen Bestrahlungsdosis	64
VI	Diskussion	67
6.1	Patientengut	68
6.2	Überlebensraten	70
6.3	Rezidivraten	75
6.4	Nebenwirkungen und Spätfolgen	78
6.4.1	Nebenwirkungen	78
6.4.2	Spätfolgen	78
VII	Schlussfolgerungen	83
VIII	Abbildungen und Tabellen	84
IX	Literaturverzeichnis	88
X	Anhang	102

I Zusammenfassung

Fragestellung:

Die laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie (LAVRH) hat sich mittlerweile bei Erfahrung der Operateure zur Therapie des Zervixkarzinoms etabliert. Es werden die Resultate einer postoperativen Strahlentherapie nach LAVRH im Vergleich zu konventionellen Operationsmethoden vorgestellt. Der Einfluss prognoserelevanter Faktoren wie Diagnosealter, Grading, Histologie, FIGO-Stadium, Lymphknotenbefall und Art der Radiotherapie auf die 5-Jahresüberlebens- und Rezidivraten wird zusätzlich geprüft.

Material und Methoden:

Zwischen dem 1.1.1994 und dem 31.12.2002 sind 192 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom beim Vorliegen von Risikofaktoren adjuvant an der Universitätsklinik Jena bestrahlt worden. Die Patientinnen konnten anhand der vorangegangenen Operation in vier Gruppen eingeteilt werden: LAVRH (35,4%), Wertheim (48,4%), einfache Hysterektomie (11,5%) und Exenteration (4,7%). Die FIGO-Stadien verteilen sich folgendermaßen: IA (2,6%), IB (56,3%), IIA (7,3%), IIB (28,1%), III (4,2%) und IV (1,6%). Eine initiale Lymphknotenmetastasierung war bei 31,3% feststellbar. 68,8% wurden kombiniert perkutan und mittels Afterloading bestrahlt, 20,8% erhielten nur eine Brachytherapie, 10,4% nur eine perkutane Bestrahlung. Der Anteil des FIGO-Stadiums II war in der LAVRH-Gruppe signifikant höher als in der Wertheim-Gruppe (FIGO I: 47,1% vs. 69,9%, FIGO II: 50,0% vs. 39,7%; $p=0,005$), dafür konnten der Wertheim-Gruppe mehr Patientinnen mit einem Lymphknotenbefall zugeordnet werden (38,7% vs. 22,1%; $p=0,000$).

Ergebnisse:

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten verstarben insgesamt 67 Patientinnen, davon 56 Patientinnen am fortgeschrittenen Tumorleiden und 11 Patientinnen an einer anderen Ursache. Die 5-JÜR tumorbedingter Todesfälle beträgt $72,0 \pm 3,3\%$. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der 5- oder 10-JÜR zwischen der LAVRH-Gruppe ($76,4 \pm 5,4\%$, $76,4 \pm 5,4\%$) und der Wertheim-Gruppe ($72,6 \pm 4,8\%$; $66,7 \pm 5,2\%$) festgestellt werden ($p=0,2510$). Mit einer schlechteren Prognose waren ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium ($p=0,000$), ein initialer Lymphknotenbefall ($p=0,009$), mittels Exenteration operierte Patientinnen ($p=0,0001$), eine ausschließlich perkutane Bestrahlung ($p=0,0015$) und das Auftreten eines Rezidivs ($p=0,000$) assoziiert. In der multifaktoriellen Cox-Regressionsanalyse

ließ sich für tumorbedingte Todesfälle ein unabhängiger Einfluss nur für das FIGO-Stadium ($p=0,001$) nachweisen.

Rezidive traten bei insgesamt 61 Patientinnen (33,5%) auf, im Median nach 16 Monaten. Die Rezidivrate beträgt nach fünf Jahren $32,0 \pm 3,5\%$, bei Wertheim-Patientinnen 32,8%, bei LAVRH-Patientinnen 24,5% ($p=0,2056$). Folgende Faktoren zeigten einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs: fortgeschrittenes FIGO-Stadium ($p=0,0000$), initialer Lymphknotenbefall ($p=0,0037$), Exenteration ($p=0,0000$) und ausschließlich perkutane Bestrahlung ($p=0,0020$). In der Cox-Regressionsanalyse konnte ein unabhängiger Einfluss auf die Rezidivraten für den Lymphknotenbefall ($p=0,034$) und das FIGO-Stadium ($p=0,010$) festgestellt werden.

Die häufigsten akuten Nebenwirkungen sind Durchfall (48,9%) und Erythembildung der bestrahlten Haut (45,4%). Akutotoxizitäten nach RTOG Grad 3 oder 4 traten bei 5,2% der Patientinnen auf (vier ausgeprägte Erythembildungen, eine Blasen-Scheiden-Fistel, eine Blasen-Haut-Fistel, eine Darmstenose, eine vaginale Blutung, eine Proktitis, ein Todesfall als Komplikation einer pseudomembranösen Enterokolitis). Häufige Spätfolge ist ein Lymphödem der Beine (23,7%). Zu Spätfolgen nach RTOG Grad 3 oder 4 kam es bei 4,2% der Patientinnen (fünf operationsbedürftige Darmobstruktionen, zwei Blasen-Scheiden-Fisteln, eine Schrumpfblase).

Es traten signifikant mehr Spätfolgen bei LAVRH-Patientinnen auf ($p=0,003$). Dies trifft jedoch nicht für schwerwiegende Spätfolgen zu (drei in der LAVRH-Gruppe, fünf in der Wertheim-Gruppe). Eine mögliche Erklärung für das gehäufte Auftreten von leichten Spätfolgen ist eine signifikant ausführlichere Tumornachsorge der in Jena laparoskopisch operierten Patientinnen.

Schlussfolgerungen:

Die laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie zeigt vergleichbare Resultate in Bezug auf die 5-Jahresüberlebens- und Rezidivraten und kann somit Patientinnen mit einem Zervixkarzinom empfohlen werden. Die Rate an Spätfolgen war jedoch erhöht. Ob diese Tatsache nur einer ausführlicheren Tumornachsorge anzulasten ist, bleibt abzuwarten und sollte in prospektiven, randomisierten Studien genauer evaluiert werden.

Generell ist die adjuvante Bestrahlung beim Vorliegen von Risikofaktoren eine etablierte Methode, die heutzutage mit einer simultanen Chemotherapie kombiniert werden sollte, da somit die Rezidivrate gesenkt und das Überleben signifikant verbessert werden kann.

II Einleitung

2.1 Epidemiologie des Zervixkarzinoms

Das Zervixkarzinom ist nach dem Mammakarzinom der zweithäufigste gynäkologische Tumor. Weltweit wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 500 000 Fälle pro Jahr geschätzt (Fischer et al. 2001, Engel und Schubert-Fritschle 2004). In Deutschland wird die Inzidenz des Zervixkarzinoms mit 12 bis 14 Fällen pro 100.000 Frauen angegeben (Bertz et al. 2004, Beckmann et al. 2005). Da ein Krebsregister lediglich im Saarland und in den neuen Bundesländern geführt wird, können die Zahlen für Deutschland jedoch nur geschätzt werden. Besonders gut eignet sich das Zervixkarzinom für Früherkennungsuntersuchungen, da es eine lange präklinische Phase aufweist, in denen Tumorstadien erfolgreich erkannt und behandelt werden können. 1999 untersuchten Plaxe und Saltzstein an etwa 150 000 Patientinnen das Erkrankungsalter bei Diagnosestellung. Für das Plattenepithelkarzinom fanden sie ein durchschnittliches Erkrankungsalter für das Carcinoma in situ von 33,6 Jahren, für das invasive Karzinom von 51,4 Jahren. Beim Adenokarzinom stellten sie Werte von 38,8 und 51,7 Jahren fest. (Plaxe and Saltzstein 1999). Bereits 1971 wurde die gesetzliche Vorsorgeuntersuchung in Deutschland eingeführt, woraufhin die Inzidenz der invasiven Karzinome deutlich sank, dafür ist die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen gestiegen. Schätzungsweise liegt sie für schwergradige Präkanzerosen in Deutschland bei 300 000 pro Jahr (Schneider et al. 2001).

Das mittlere Erkrankungsalter ist in den letzten Jahren auf 52 Jahre gesunken. Bei etwa 85-90% aller Patientinnen wird in der histologischen Untersuchung ein Plattenepithelkarzinom festgestellt, auf Adenokarzinome entfallen 5-15% (Sehouli 2004). Seltener und prognostisch ungünstiger sind neuroendokrine (groß- oder kleinzellige), klarzellige und serös-papilläre Karzinome.

Maßgeblicher Risikofaktor für eine Entstehung des Zervixkarzinoms ist eine Infektion mit humanen Hochrisiko-Papillomviren (v.a. mit den HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 und 68) (Schneider et al. 2002, Muñoz et al. 2003, Wright et al. 2005). Bei über 90% aller Patientinnen mit Zervixkarzinom sind HPV nachweisbar (Walboomers et al. 1999). Entscheidend für die Entwicklung eines Karzinoms ist jedoch nicht nur das Vorhandensein spezieller HPV-Typen, sondern auch deren Persistenz und weitere Risikofaktoren (Dürst et al. 2003). Zu diesen zählen Rauchen, Genitalinfektionen, frühe Kohabitarbe, Promiskuität, Multiparität, niedriger sozioökonomischer Status, Immunsuppressiva und eine HIV-Infektion. (Bastert und Schneeweiß 2003, Menton und Wallwiener 2003). Kontrovers

diskutiert wird die Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva (Brinton et al. 1992). Eine Risikosteigerung wird nur für Adenokarzinome vermutet (Ursin et al. 1994).

2.2 Symptomatik

Das Zervixkarzinom ist im Frühstadium meist symptomlos. Bei invasiven Karzinomen finden sich häufig zyklusunabhängige Blutungen (Metrorrhagien) oder Blutungen nach der Menopause. Ebenso können Kontaktblutungen beim Geschlechtsverkehr oder bei der gynäkologischen Untersuchung und Fluor auftreten. Bei weiter fortschreitendem Tumorwachstum kann es zu einer Stenose der Ureteren mit den Zeichen einer Harnwegsobstruktion wie Schmerzen in der Flanke, Oligurie und Anurie kommen. Ein Tumoreinbruch in die Blase kann zu einer Makrohämaturie führen, ein Befall des Rektums zu Blutabgängen beim Stuhlgang oder zur Diarrhoe. Lymphödeme der Beine weisen auf eine Kompression der großen Beckengefäße und Lymphwege hin. Eine Invasion des Plexus lumbosacralis geht mit Schmerzen im Becken und der Kreuzbeinregion einher (Pfleiderer 1999).

2.3 Diagnostik und Stadieneinteilung

Das Zervixkarzinom ist der einzige gynäkologische Tumor, bei dem die prätherapeutische Stadieneinteilung nach Übereinkunft der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) klinisch-diagnostisch erfolgt und dadurch entscheidend von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Zur Stadieneinteilung sollte eine Inspektion der Portio vaginalis erfolgen, eine Kolposkopie der Portio und Vagina, eine bimanuelle vaginale und rektovaginale Untersuchung und eine gezielte Gewebeentnahme. Ausserdem können eine Zystoskopie, eine Rektoskopie, eine Röntgenaufnahme der Lunge und ein i.v.-Urogramm zur Beurteilung der Tumorausbreitung durchgeführt werden. Weiterführende Untersuchungen wie CT, MRT oder ein operatives Staging bleiben in der Stadieneinteilung der FIGO-Klassifikation unberücksichtigt. (Benedet et al. 2000, Pecorelli und Odicino 2003). Für die Therapieplanung ist dies jedoch von großer Bedeutung (Ackermann et al. 2004, Schneider und Hertel 2004). Das einmal vor Therapiebeginn festgelegte klinische Stadium darf durch intra- oder postoperative Befunde nicht nachträglich geändert werden, was zu vielfacher Kritik geführt hat, da hierdurch prognoserelevante Parameter wie ein Befall der pelvinen und/oder paraaortalen Lymphknoten nicht berücksichtigt werden (Cosin et al. 1998). Die exakte histopathologische Ausdehnung der Tumorerkrankung, wie sie bei einem laparoskopischen Staging erfasst wird, ist vor allem bei Patientinnen, die einer primären Strahlentherapie zugeführt werden sollen,

von entscheidender Bedeutung, um eine Aussage zur Prognose treffen zu können (Köhler et al. 2001). Es gibt jedoch kaum Studien, die die Validität der Stadieneinteilung nach FIGO untersuchen. Die Gefahr einer unkorrekten Stadieneinteilung und damit einhergehend eine eventuelle Über- oder Unterbehandlung der betroffenen Patientinnen ist also nicht auszuschliessen (Shingelton 1998, Hoffmann et al. 2004). Allerdings lebt der überwiegende Teil der Frauen, die an einem Zervixkarzinom erkranken, in Entwicklungsländern und ist damit weder einer extensiven Diagnostik noch Therapie zugänglich. Die klinisch-diagnostische Einteilung erlaubt jedoch eine weltweite Vergleichbarkeit der Therapieergebnisse (Waggoner 2003). Tabelle 1 zeigt die FIGO- und TNM-Einteilung.

Tab. 1: FIGO- und TNM-Einteilung des Zervixkarzinoms (Wittekind et al. 2002)

FIGO	TNM	Erläuterung
0	Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	T0	Kein Anhalt für Primärtumor
	Tis	Carcinoma in situ
I	T1	Karzinom begrenzt auf den Uterus
Ia	T1a	Mikroinvasives Karzinom, ausschließlich durch Mikroskopie diagnostiziert
Ia1	T1a1	Invasionstiefe max.3 mm und Oberflächenausdehnung max. 7 mm
Ia2	T1a2	Invasionstiefe 3-5 mm und Oberflächenausdehnung max. 7 mm
Ib	T1b	Klinisch sichtbare Läsion, oder mikroskop. Ausdehnung größer als Ia
Ib1	T1b1	Klinisch sichtbare Läsion, nicht größer als 4 cm
Ib2	T1b2	Klinisch sichtbare Läsion, größer als 4 cm
II	T2	Uterus ist überschritten, Beckenwand und unteres Drittel der Vagina nicht erreicht
IIa	T2a	Ohne Infiltration des Parametrium
IIb	T2b	Mit Infiltration des Parametrium
III	T3	Befall der Parametrien bis zur Beckenwand und/oder Befall des unteren Drittels der Vagina und/oder Hydronephrose oder stumme Niere
IIIa	T3a	Befall des unteren Drittels der Vagina
IIIb	T3b	Befall der Parametrien bis zur Beckenwand und/oder Hydronephrose oder stumme Niere
IVa	T4	Infiltration von Blasen- und/oder Rektumschleimhaut und/oder Tumor überschreitet die Grenzen des kleinen Beckens
IVb	M1	Metastasen außerhalb des kleinen Beckens
	Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
	N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
	Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
	M0	Keine Fernmetastasen
	M1	Fernmetastasen

2.4 Therapie des Zervixkarzinoms

Die Therapie des Zervixkarzinoms erfolgt stadienadaptiert. Abbildungen 1 und 2 zeigen die Therapiemodalitäten, wie sie zur Zeit von der AGO empfohlen werden. Ein operatives Staging zur Beurteilung der paraaortalen und pelvinen Lymphknoten sollte stets erfolgen. Grundsätzlich ist zu sagen, dass auf Wunsch der Patientin, bei erhöhtem Operationsrisiko, bei schlechtem Allgemeinzustand sowie bei Inoperabilität statt eines operativen Eingriffs eine Radiochemotherapie durchgeführt werden kann.

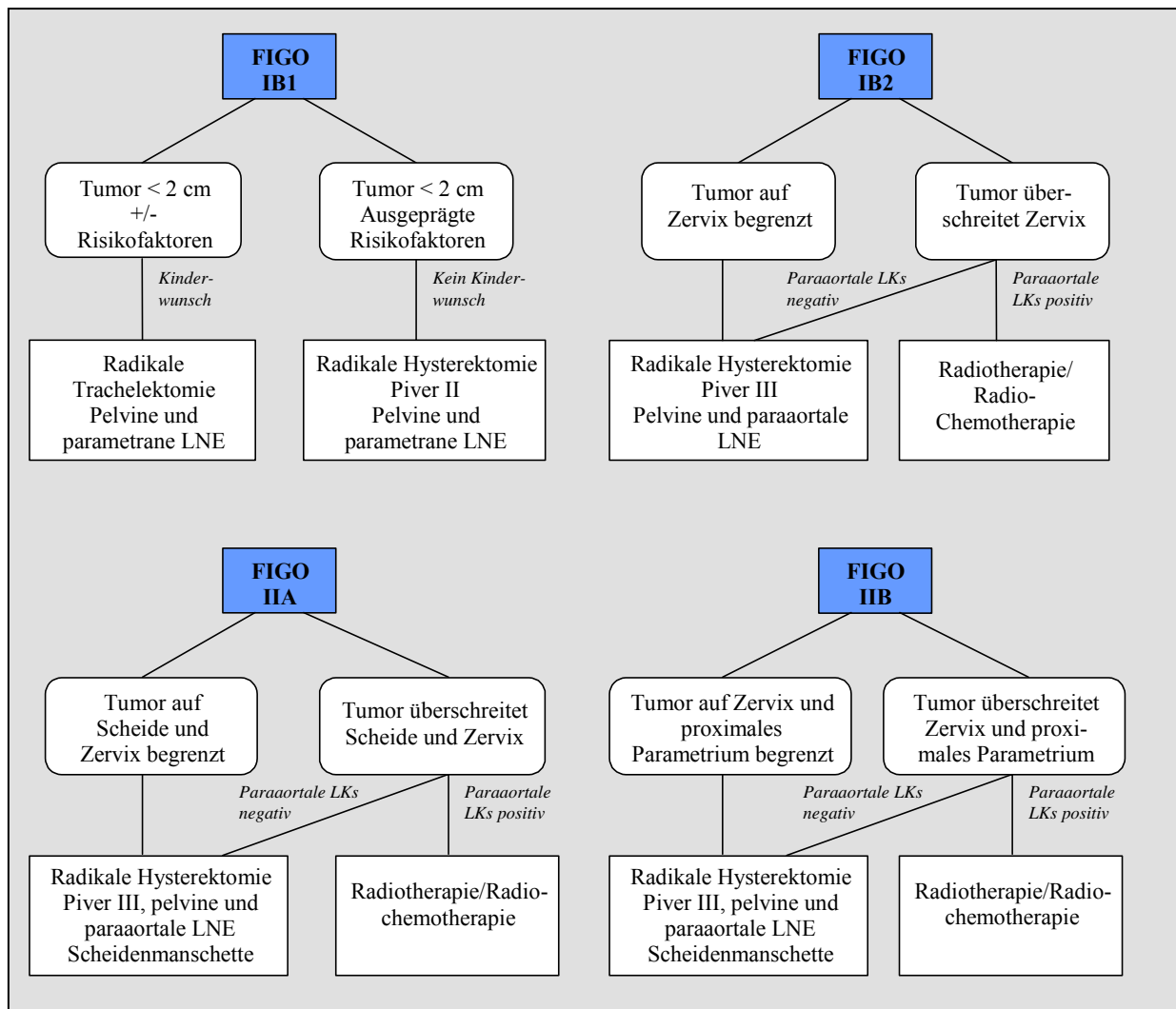


Abb. 1: Therapie des Zervixkarzinoms der FIGO-Stadien IB bis IIB
(nach Beckmann 2004)

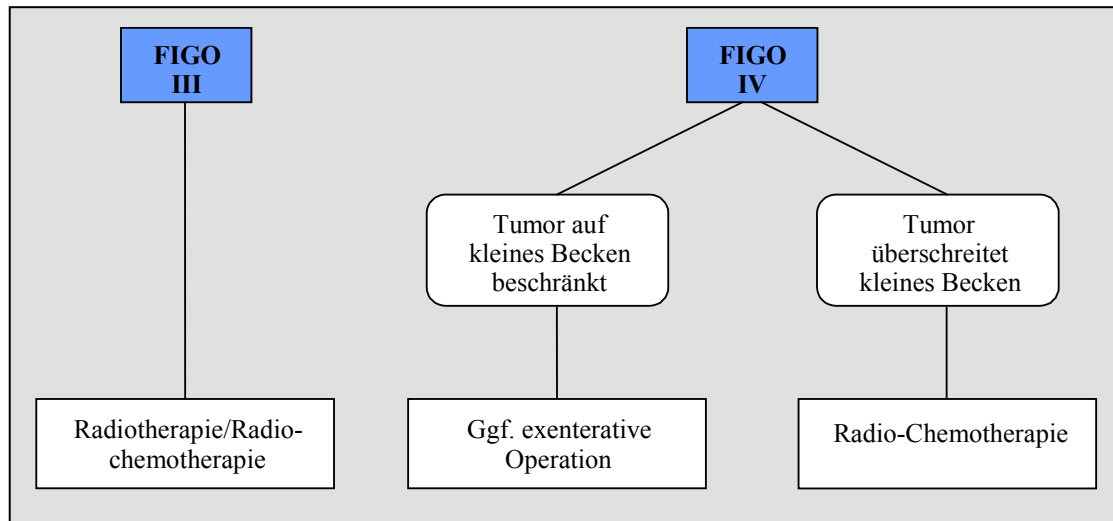


Abb. 2: Therapie des Zervixkarzinoms der FIGO-Stadien III und IV
(nach Beckmann 2004)

2.4.1 Operative Therapie

Die **Konisation** wird im Frühstadium Ia1 ohne Risikofaktoren und bei Kinderwunsch durchgeführt und kann als Messerkonisation, mit elektrischer Schlinge oder als Laserkonisation erfolgen (Ackermann et al. 2004). Wichtig ist die Entfernung des suspekten Areals mit tumorfreien Rändern.

Die **einfache Hysterektomie** wird bei abgeschlossener Familienplanung im Stadium Ia1 ohne Risikofaktoren angewandt. Hierbei wird von vaginal oder abdominal der Uterus nach Durchtrennung der Haltebänder und Unterbindung der uterinen Gefäße mobilisiert und entfernt (Kirschbaum 2001).

Die **Trachelektomie** kann bei Frauen mit Kinderwunsch in Betracht gezogen werden. Sie erfolgt in individueller Absprache mit der Patientin und sollte möglichst bei fehlenden Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs (Tumorgröße < 2 cm, keine Hämangiosis, keine ausgeprägte Lymphangiosis, Restzervixlänge ≥ 1 cm und kein Lymphknotenbefall) durchgeführt werden. (Roy and Plante 1998, Kolben et al. 2004). Die Zervix wird hierbei mit einer Scheidenmanschette und einem Teil des anhängenden Parametriums vaginal entfernt; anschließend werden die pelvinen Lymphknoten laparoskopisch entfernt. Die Konzeptionsraten im Anschluss an eine Trachelektomie werden mit 40-70% angegeben (Dargent et al. 2000, Shepherd et al. 2001). Aufgrund der kleinen Fallzahlen ist eine abschliessende Beurteilung der Rezidiv- und Schwangerschaftsraten derzeit noch nicht möglich.

Bei der **erweiterten Hysterektomie** werden die Gebärmutter, das obere Scheidendrittel, die Parametrien mit Ligg. sacrouterina und vesicouterina bis zur Beckenwand sowie die pelvinen

und paraaortalen Lymphknoten entfernt (Feige et al. 2001). Mindestens 25 Lymphknoten im Becken sollten exstirpiert werden. Die erweiterte Hysterektomie wird hinsichtlich ihrer Radikalität nach Piver in fünf verschiedene Gruppen unterteilt (s. Tabelle 2). Der Typ II entspricht der Wertheim/Schauta-Operation, der Typ III der radikalen Hysterektomie nach Latzko/Okabayashi/Meigs (Ackermann et al. 2004).

Tab. 2: Klassifikation der erweiterten Hysterektomie (Piver et al. 1974)

Klasse	Beschreibung	Indikation
I	Extrafasziale Hysterektomie	Stadium IA
II	Entfernung der medialen Hälfte der Ligg. Cardinalia und sacrouterina, Entfernung des oberen Drittels der Vagina	Stadium IB1, evtl. IA2, kleines Rezidiv
III	Entfernung der gesamten Ligg. Cardinalia und sacrouterina, Entfernung der oberen Hälfte der Vagina	Stadien IB2, IIA, IIB
IV	Entfernung des gesamten periureteralen Gewebes, Unterbindung der A. vesicalis superior sowie Entfernung von $\frac{3}{4}$ der Vagina	Zentrales Rezidiv, bei dem die Blase erhalten bleiben kann
V	Entfernung von distalen Anteilen des Ureters und der Blase (=vordere Exenteration)	Zentrales Rezidiv mit Befall der Blase und/oder des distalen Uterus

Dargent wendete 1987 erstmals die **laparoskopisch assistierte vaginale radikale Hysterektomie (LAVRH)** mit pelviner Lymphonodektomie bei Zervixkarzinomen an. Laparoskopisch werden der Uterus und die Parametrien mobilisiert, die Lymphknoten entlang der A. iliaca externa et interna und der Fossa obturatoria und eventuell die paraaortalen Lymphknoten entnommen und der Uterus dann von vaginal entfernt (Dargent 1987, Altgassen et al. 2000, Raatz und Börner 2001). Durch diese Operationsmethode werden eine Reduktion des Blutverlustes und eine Verkürzung des stationären Aufenthalts erreicht. Allerdings muss dafür eine längere Operationsdauer in Kauf genommen werden. (Jackson et al. 2004). Ebenso wurde von einer erhöhten Rate an intraoperativen Komplikationen berichtet (Steed et al. 2004). Die postoperative Komplikationsrate scheint denen der klassischen abdominalen oder vaginalen Radikaloperationen zu entsprechen (Fidalgo et al. 1993). Malur et al. konnten an einer retrospektiven Untersuchung an 140 Patientinnen zeigen, dass laparoskopisch signifikant mehr Lymphknoten entfernt wurden als bei Patientinnen mit einem offen abdominalen Zugang (Malur et al. 2001). Ausserdem fanden sie eine geringere postoperative Komplikationsrate in der laparoskopisch operierten Patientengruppe.

Bei lokal fortgeschrittenem Tumorleiden fehlen bisher Standardkonzepte für die Behandlung. Als operative Therapieoption steht die **Exenteration** zur Verfügung. Angewandt wird sie bei ausgedehntem Tumorbefall und beim zentralen Rezidiv. Allerdings fehlen Daten auf der

Basis randomisierter Studien (Lampe et al. 2004). Voraussetzungen sind freie paraaortale Lymphknoten und keine hämatogene Fernmetastasierung. Es wird unterschieden zwischen

totaler pelviner Exenteration: der zentral gelegene Tumor wird mit dem Rektum und der Harnblase entfernt. Postoperativ werden eine Kolostomie zur Stuhlableitung und ein intestinales Conduit zur Harnableitung angelegt.

vorderer Exenteration: Es wird die Blase entfernt, das Rektum kann erhalten werden.

hinterer Exenteration: Es wird das Rektum entfernt, die Blase kann erhalten werden.

Höckel beschreibt eine 5-Jahresüberlebensrate von 49% bei 36 untersuchten Patientinnen (Höckel 2003).

2.4.2 Radiochemotherapie

Heute gilt eine postoperative simultane cisplatinhaltige Radiochemotherapie beim Vorliegen von Risikofaktoren als Therapiemethode der Wahl und hat die alleinige postoperative Bestrahlung abgelöst. Rose et al. konnten zeigen, dass eine Cisplatin-Monotherapie der Cisplatin-Kombinationsbehandlung gleichwertig ist. (Rose et al. 1999) Es konnte sowohl die lokoregionäre Rezidivrate als auch das Langzeitüberleben bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem inoperablen Zervixkarzinom signifikant verbessert werden. (Morris et al. 1999, Whitney et al. 1999, Keys et al. 1999). Peters et al. führten eine Studie an 243 operierten Patientinnen der Stadien IB-IIA durch, die eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens zwischen einer simultanen Radiochemotherapie mit Cisplatin im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie zeigte (Peters et al. 2000). Der positive Effekt einer Chemotherapie scheint sich zu verringern, wenn nur ein Lymphknoten befallen ist und wenn die Tumorgöße < 2 cm beträgt (Monk et al. 2005). Die Faktoren, die das Überleben nach postoperativer simultaner Radiochemotherapie beeinflussen, sollten in weiteren prospektiven Untersuchungen genauer evaluiert werden.

Eine Radiochemotherapie kann jedoch nicht nur in der postoperativen, sondern auch in der neoadjuvanten Situation angewandt werden. Hierbei kann eventuell ein Down-Staging erreicht werden, um einen inoperablen Tumor doch noch operieren zu können (Keys et al. 1999). Eine palliative Chemotherapie führt indessen nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die Indikation sollte daher streng gestellt werden. Ganz entscheidend ist die Lebensqualität der Patientin. Sehr oft wird eine palliative Chemotherapie eingesetzt, wenn Fernmetastasen auftreten, die zu Beschwerden führen und weder operativ noch strahlentherapeutisch behandelt werden können. Als wirksam haben sich Cisplatin, Carboplatin, Ifosfamid, Paclitaxel und Irinotecan erwiesen (Oberlechner 2004).

2.4.3 Strahlentherapie

Primäre Strahlentherapie

Die primäre Strahlentherapie besteht in der Regel aus der Kombination einer lokalen Kontaktbehandlung (Afterloadingbehandlung) mit einer perkutanen Bestrahlung. Sie ist prinzipiell in jedem Stadium möglich. Eine primäre Strahlentherapie führt im Stadium IB und IIA zu den einer Operation vergleichbaren Ergebnissen (Landoni et al. 1997). In den Leitlinien wird eine primäre Strahlentherapie bei ausgedehntem Tumorbefall ab Stadium II empfohlen (Beckmann 2004). Allerdings kann auf Wunsch der Patientin oder bei Inoperabilität eine Radiatio auch bei früheren Stadien in Betracht gezogen werden. Vorteil der Bestrahlung ist, dass sie auch im hohen Alter und bei reduziertem körperlichem Zustand möglich ist. Generell sollte die primäre Radiatio heutzutage mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie kombiniert werden, da sich dadurch eine Verbesserung der Überlebensrate und eine Senkung der Rezidivrate erreichen lässt (Morris et al. 1999, Rose et al. 1999, Green et al. 2001).

Postoperative Strahlentherapie

Eine postoperative Radiatio ist beim Vorliegen von Risikofaktoren indiziert. Zu diesen zählen der Befall von Lymphknoten, eine Tumorgöße von > 4 cm, Grading 3, eine Lymphangiosis und ein Adenokarzinom (Dunst und Hänsgen 2001). In Studien wurde durch die adjuvante Bestrahlung eine Verringerung der Lokalrezidivrate beschrieben (Stock et al. 1995, Sedlis et al. 1999). Eine niedrigere Lokalrezidivrate konnte auch bei nodal-negativen Patientinnen festgestellt werden, die wegen des Vorliegens anderer Risikofaktoren eine postoperative Strahlentherapie erhalten hatten (Lai et al. 1999). In Kombination mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie konnten ausserdem die Überlebensraten verbessert werden (Peters et al. 2000).

In einer Untersuchung an 243 Patientinnen zeigte sich ein deutlicher Vorteil der adjuvanten Radiochemotherapie nur bei den Patientinnen, deren Tumor > 2 cm groß war und bei denen mindestens zwei Lymphknoten befallen waren (Monk et al. 2005). Studien zur genauen Evaluierung der Risikofaktoren sind also weiter erforderlich.

Eine Bestrahlung der Paraaortalregion sollte bei Nachweis von positiven paraaortalen Lymphknoten erfolgen. Eine prophylaktische Bestrahlung ist nicht indiziert, denn es zeigte sich keine Verlängerung der 5-JÜR (Morris et al. 1999, Menton und Wallwiener 2003).

Perkutane Strahlentherapie

Heute wird zunehmend die dreidimensionale Bestrahlungsplanung gefordert, da so Risikoorgane wie Darm und Blase effektiver geschont werden können und gleichzeitig das Zielvolumen exakter definiert werden kann. (Gerstner et al. 1999, Van den Berg et al. 2000, Weiss und Hess 2002). Als Planungsgrundlage für die Bestrahlung dient ein Planungs-Computertomogramm. Dieses wird unter identischen Lagerungsbedingungen wie bei der anschliessenden Bestrahlung aufgenommen. Im Computer können nun die Dosisverteilungen im Bestrahlungsgebiet unter verschiedenen Einstrahlrichtungen berechnet und die optimalen Bestrahlungsfelder am Therapiesimulator auf die Haut übertragen werden.

Das Zielvolumen umfasst die Primärtumorregion sowie die lokoregionären Lymphabflusswege. Das PTV (planning target volume) beinhaltet den makroskopisch bekannten Tumor (gross tumor volume - GTV) unter Einschluss eines Gebietes mit potentieller mikroskopischer Ausbreitung (clinical target volume - CTV) sowie eines 1-2 cm breiten Sicherheitssaums zur Kompensation von Lagerungsungenauigkeiten des Patienten oder von Organbewegungen. Die 90% Isodose sollte die Zielvolumina umschließen und die Dosis im Maximum sollte höchstens 105-110% der Referenzpunktdosis betragen (Richter und Feyerabend 2002).

Die perkutane Strahlentherapie kann grundsätzlich über Steh- oder Bewegungsfelder erfolgen. Beispiele für Stehfelder sind Gegenfelder, bei denen die Bestrahlung über zwei gegenüberliegende Felder realisiert wird. Auch die Boxtechnik als Drei- oder Vier-Felder-Technik werden zu den Stehfeldern gerechnet. Zu den Bewegungsfeldern zählt die Pendelstrahlung. Bei ihr bewegt sich der Strahlerkopf kontinuierlich je nach eingestelltem Bestrahlungswinkel um eine oder mehrere Drehachsen.

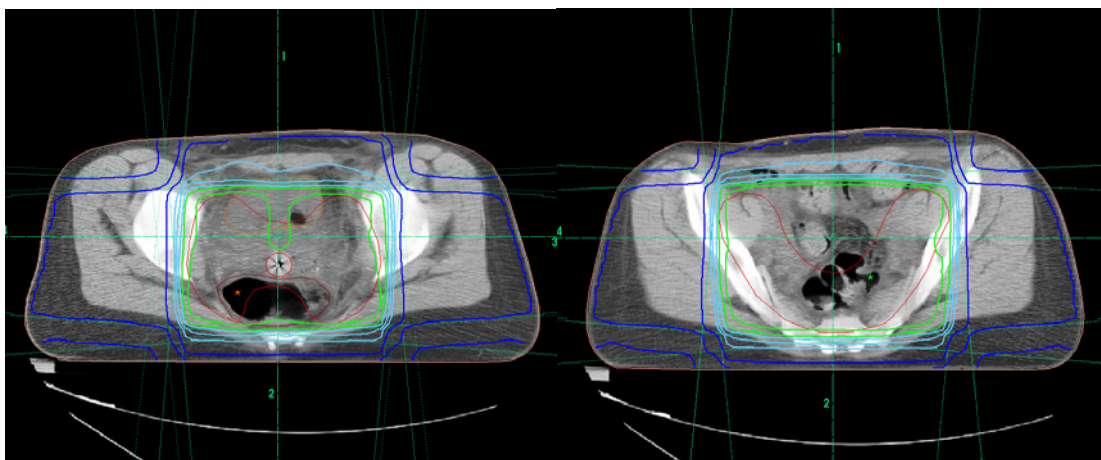


Abb. 3: Mehrfeldertechnik der perkutanen Bestrahlung mit axialem Verlauf der Isodosen

Die Feldgrenzen ergeben sich wie folgt: Bestrahlt wird in der Regel bis Feldoberrand in Höhe von LWK4/LWK5, Feldunterrand in Höhe der Sitzbeinunterkante. Laterale Feldgrenzen befinden sich jeweils 1-1,5 cm lateral der Linea terminalis (Lohr und Wenz 2003). Risikoorgane wie Dünndarm und Blase sollten geschont werden. Die perkutane Bestrahlung wird mit Photonen eines Linearbeschleunigers mit einer Grenzenergie von > 6 Megavolt durchgeführt. Die Gesamtdosis beträgt bei einer täglichen Einzeldosis von 1,8-2,0 Gy zwischen 45 und 54 Gy am Referenzpunkt. Bestrahlt wird an 5 Tagen der Woche. Die Gesamtblasenbelastung sollte im Maximum 60 Gy, die Gesamtrektumbelastung im Maximum 55 Gy nicht überschreiten.

Die Bestrahlung sollte mit gefüllter Harnblase durchgeführt werden, da dadurch der Darm nach oben verschoben und somit geschont wird (Buchali et al. 1999). Die Bestrahlungsdauer sollte 8 Wochen nicht überschreiten. Die Effektivität der Bestrahlung ist abhängig von der Sauerstoffversorgung des Tumors. Bei niedrigen Hämoglobin-Werten ist der biologische Effekt der Strahlung reduziert (Dunst und Hänsgen 2001, Varlotto and Stevenson 2005).

Brachytherapie (Afterloadingtherapie)

Bei der Brachytherapie werden umschlossene Radionuklide unter Benutzung anatomischer Hohlräume in direkte Nähe des Tumors gebracht. Charakteristisch ist hierbei die Abstrahlung einer hohen Dosis in unmittelbarer Strahlernähe, die Dosis fällt zur Umgebung steil ab. Je nach Dosisleistung der Strahlung wird zwischen High-dose-rate- (HDR: Dosisleistung > 12 Gy/Stunde) und Low-dose-rate-Brachytherapie (LDR: 0,25-2 Gy/Stunde) unterschieden. In Deutschland wird heute zumeist das High-dose-rate-Afterloading mit Iridium-192 angewandt. Vorteile der HDR-Therapie liegen in der Verkürzung der Behandlungszeit und somit einer kürzeren Immobilisationszeit und dem verbesserten Strahlenschutz für Personal und Patient. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen LDR- und HDR-Brachytherapie im Hinblick auf das Überleben und die Rezidivrate (Patel et al. 1994, Hareyama et al. 2002). In der postoperativen Situation sollte eine Kontaktbestrahlung bei knappem Resektionsrand im Bereich des Scheidenstumpfes durchgeführt werden (Dunst und Hänsgen 2001).

Zur Afterloadingtherapie stehen verschiedene Applikatoren zur Verfügung. Segmentale Abschirmungen können eine Dosisreduktion an den Risikoorganen Blase und Rektum bewirken und sollen so Komplikationen vermeiden. Während der Bestrahlung wird die Dosisbelastung an Blase und Rektum durch Messsonden abgeschätzt. Allerdings ist durch die zufällige Lage

der Messsonden eine exakte Messung der tatsächlichen Maximaldosen nur begrenzt möglich (Schrader et al. 1994).

Das Zielvolumen der Brachytherapie umfasst im nicht operierten Fall die Zervix uteri, die benachbarte Vagina und das Corpus uteri. Klassische Referenzpunkte sind die Manchester Referenzpunkte A und B. Der Bezugspunkt A befindet sich 2 cm kranial der äußeren Portiooberfläche und 2 cm lateral der Längsachse des Zervikalkanals. Der Bezugspunkt B liegt 5 cm lateral der Mittellinie auf der transversalen Achse durch den Punkt A, also auf gleicher Höhe wie Punkt A.

Die erste Brachytherapieapplikation sollte 2 bis 3 Wochen nach begonnener Hochvolttherapie im wöchentlichen Abstand erfolgen. An diesem Tag wird nicht perkutan bestrahlt. Beim HDR-Verfahren werden Dosen zwischen 5 bis 8 Gy am Punkt A angestrebt. Insgesamt darf die kumulative Dosis von 60 Gy für Blase und Rektum nicht überschritten werden. Postoperativ erfolgt die Afterloading-Kontakttherapie in der Regel im proximalen Scheidenstumpf über 2-4 cm Länge mit einer Dosis von zumeist 5 Gy in 5 mm Gewebetiefe.

Eine Optimierung der Isodosenverteilung bei der Brachytherapie ist durch die Einbeziehung einer MRT-gestützten Bestrahlungsplanung möglich (Haie-Meder et al. 2005).

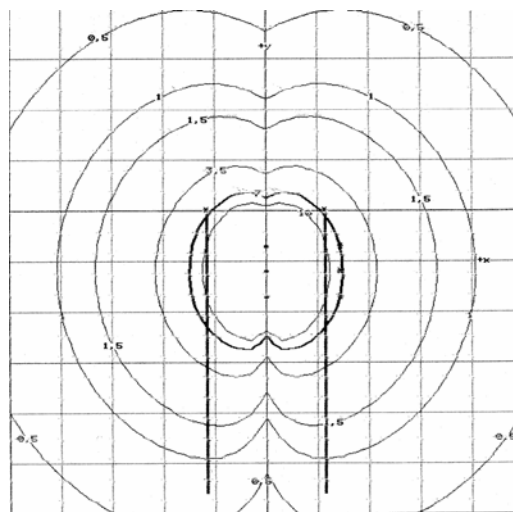


Abb. 4: Beispiel eines Isodosenplans der Afterloadingtherapie im Scheidenstumpf

2.5 Therapiebedingte Nebenwirkungen

2.5.1 Postoperative Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungsrate steigt mit zunehmender Radikalität des operativen Eingriffs. Am häufigsten treten therapiebedingte Nebenwirkungen an der Blase auf. Zu nennen sind hier Harnwegsinfekte (20,8%), eine Restharnentwicklung (43%) und eine Stressinkontinenz

(29%). Die Inzidenz intraoperativer Blasenläsionen beträgt 6,6%. In seltenen Fällen treten eine vesikovaginale Fistel (0,4%) und eine uretero-vaginale Fistel (4,4%) auf. Pulmonalembo-
lien werden mit einer Häufigkeit von 1% angegeben (Kölbl 2001). In den ersten Wochen nach
der Operation kann es zu Lymphozelen und Problemen der Blasenfunktion kommen. Ein
Lymphödem der unteren Extremität ist als Komplikation der Lymphonodektomie anzusehen
und tritt mit einer Häufigkeit von 6,2% auf. Snijders-Keilholz et al. konnten in ihrer Untersu-
chung zeigen, dass die postoperative Bestrahlung die Häufigkeit des Lymphödems nicht
erhöht (Snijders-Keilholz et al. 1999). In anderen Studien zeigt sich dagegen eine Zunahme
des Auftretens von Lymphödemen bei adjuvanter Radiatio (Landoni et al. 1997).

2.5.2 Radiogene Nebenwirkungen

Strahlenbedingte Nebenwirkungen werden hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufs in akute und
chronische Nebenwirkungen eingeteilt. Akute Nebenwirkungen treten per definitionem wäh-
rend der Bestrahlung und bis zu 90 Tage nach abgeschlossener Radiatio auf. Sie betreffen vor
allem die rasch proliferierenden Gewebe wie Haut und Schleimhäute, die eine niedrige Tole-
ranzdosis besitzen. Durch Protrahierung, Fraktionierung und durch Bestrahlungspausen lassen
sich akute Strahlenreaktionen verringern (Sauer 2003). Am häufigsten zeigen sich folgende
klinische Symptome: Zystitis, Proktitis, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall und Hautreaktio-
nen (Menton und Wallwiener 2003). Diese werden nach den Common Toxicity Criteria
(CTC) in fünf Schweregrade eingeteilt (s. Tab. 3). Veränderungen des Blutbildes sind bei
alleiniger Radiatio eher selten.

Tab. 3: Common Toxicity Criteria akuter radiogener Nebenwirkungen (Seegenschmiedt et al. 1999)

	0	1	2	3	4
Übelkeit	Keine	Normale Nah- rungsaufnahme	Verringerte Nah- rungsaufnahme	Keine signifikante Nahrungsaufnahme	Keine Nahrungs- aufnahme
Erbrechen	Kein	1x/24 Stunden	2-5x/24 Stunden	6-10/24 Stunden	>10x in 24 Stunden oder iv-Therapie notwendig
Durchfall	Kein	2-3x/Tag	4-6/Tag	7-9/Tag oder Inkonti- nenz oder schwere Krämpfe	>10/Tag oder schwere blutige Diarrhoe oder iv-Therapie notwendig
Infektion	Keine	Geringe Infektion, keine Therapie notwendig	Moderate, lokali- sierte Infektion, Therapie notwendig	Schwere systemische Infektion, Therapie notwendig	Lebensbedrohliche Infektion und/oder Sepsis
Haut- reaktion	Keine	Asymptomatische makuläre oder papuläre Eruption oder Erythem	Wie 1 nur mit Pruritus oder ande- ren Symptomen	Generalisierte symp- tomatische makuläre, papuläre oder vesiku- läre Eruption	Exfoliative oder ulzerie- rende Dermatitis

Spätfolgen sind alle Nebenwirkungen, die 90 Tagen nach beendeter Radiatio oder danach auftreten. Sie betreffen vor allem die Stammzellen der spät reagierenden Gewebe. Durch eine Verringerung der Einzeldosis kann das Auftreten von Spätfolgen gesenkt werden (Sauer 2003). Die Rate an Spätfolgen Grad 3 und 4 wird mit bis zu 13% angegeben (Eifel et al. 2004). Typische Spätkomplikationen sind eine Verkürzung und Verklebung der Vagina, die zu Kohabitationsproblemen führen kann (bis zu 60% der Patientinnen). Ebenso kann es zu Ureterstenosen mit konsekutiver Harnstauung kommen. Am Darm zeigen sich Spätfolgen anhand einer chronischen Diarrhoe oder Obstipation (20%). In seltenen Fällen treten ein Subileus oder ein Ileus auf. Die Bestrahlung im Beckenbereich führt bei prämenopausalen Patientinnen zur Radiomenolyse. Eine Narbenbildung im Bereich von Gefäßen, Lymphbahnen und Nerven kann zu Thrombosen, Lymphödemen und Schmerzen führen. Seltene Folgen einer Strahlentherapie sind eine Fistelbildung zur Blase oder zum Rektum (1-5%) und eine Osteoradionekrose (Richter und Feyerabend 2002).

Das Auftreten sekundärer Neoplasien wurde von Boice et al. an 82 000 Patientinnen mit Zervixkarzinom und alleiniger Radiotherapie untersucht. Es erkrankten 4,1% aller Patientinnen an einem sekundären Primärtumor, in der nicht bestrahlten Kontrollgruppe betrug das Risiko 3,7%. Somit ergibt sich ein Risiko von etwa 0,4% an einem strahleninduzierten Primärtumor nach alleiniger Strahlentherapie im Becken zu erkranken (Boice et al. 1988).

2.6 Nachsorge

Ziele der Nachsorgeuntersuchung sind die Früherkennung eines Rezidivs, Diagnose und Therapie von postoperativen und radiogenen Nebenwirkungen sowie die psychosoziale Betreuung und Beratung der Patientin. Ein Schema sieht Nachsorgeuntersuchungen während der ersten zwei Jahre im Abstand von 3 Monaten, für die folgenden drei Jahre im Abstand von 6 Monaten und danach jährlich vor (Münstedt 2001).

2.7 Metastasierung

Eine lokale Ausbreitung des Primärtumors erfolgt überwiegend per continuitatem in Scheide, Blase, Rektum und Parametrien. Eine lymphogene Metastasierung der parametranen, iliakalen und paraaortalen Lymphknoten ist häufig und korreliert mit dem FIGO-Stadium und der Invasionstiefe (Burghardt et al. 1993, Heilmann und Kreienberg 2001, Bastert und Schnee-

weiß 2003). Eine hämatogene Metastasierung in Lunge, Leber und Knochen ist mit 5-10% der Fälle eher selten. Ein Befall der Ovarien ist beim Plattenepithelkarzinom sehr selten, so dass gerade bei jüngeren Patientinnen in frühen Stadien die Ovarien belassen werden können. Adenokarzinome neigen häufiger zur Absiedelung in die Ovarien und diese sollten daher auch bei Frauen vor der Menopause entfernt werden (Kreienberg 1998). In der Menopause kann die Indikation zur Ovariectomie großzügig gestellt werden (Sehouli 2004).

Tab. 4: Befall pelviner und paraaortaler Lymphknoten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium
(nach Bastert und Schneeweiß 2003)

FIGO-Stadium	Lymphknotenbefall	
	Pelvin	Paraaortal
I	11-18%	0-8%
II	27-45%	7-33%
III	47-66%	19-46%
IV	> 70%	18-57%

2.8 Das Zervixkarzinomrezidiv

2.8.1 Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs

Die Untersuchung von Risikofaktoren, die das Auftreten eines Rezidivs begünstigen, ist vielfach Gegenstand von Studien. Herausgefunden werden soll, welche Patientinnen ein höheres Rezidivrisiko aufweisen, bei denen eine aggressivere Primärbehandlung zur Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit gerechtfertigt ist. Schließlich ist eine solche Therapie auch mit mehr Nebenwirkungen verbunden, die die Lebensqualität der Patientin einschränken.

Zu den bekannten Risikofaktoren rechnet man heute lokal fortgeschrittene Tumoren (pT2b), Stadium T1b mit großer Tumorlast (pT1b2), eine pelvine Lymphknotenmetastasierung (pN1), einen gering differenzierten Tumor (G3), ein Lymphgefäßeinbruch (L1) und eine R1-Resektion (Samlal et al. 1997, Finan et al. 1998, Sedlis et al. 1999, Hertel et al. 2003). Bei der Lymphknotenmetastasierung scheint auch die Anzahl der befallenen Lymphknoten einen Einfluss auf die 5-JÜR zu haben (Kim et al. 2005). Eine fehlende peritumorale Entzündung, eine tiefe Zervixwandinfiltration und eine netzige Infiltration sind hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung nicht endgültig untersucht (Horn et al. 2001). Umstritten ist das Lebensalter als prognostisch relevanter Faktor (Rutledge et al. 1992, Horn et al. 2001). Auch das Vorliegen eines Adenokarzinoms wird kontrovers diskutiert. In einigen Studien konnte ein Ein-

fluss gezeigt werden (Eifel et al. 1995, Inoue and Morita 1995, Samlal et al. 1997), der sich in anderen Studien nicht bestätigte (Look et al. 1996, Chen et al. 1998, Grisaru et al. 2001).

2.8.2 Das Auftreten eines Rezidivs

Es wird zwischen lokalem Rezidiv, welches ausschliesslich den Scheidenstumpf oder die Zervix betrifft, und lokoregionärem Rezidiv, das die Parametrien oder die Beckenwand einschliesst, sowie Fernmetastasen unterschieden (Pfleiderer 1999).

90% aller Rezidive treten in den ersten drei Jahren nach Diagnosestellung auf (Hellebrekers et al. 1999, Waggoner 2003). In der Literatur werden Rezidivraten in Höhe von 15-25% genannt (Landoni et al. 1997, Schorge et al. 1997, Hellebrekers et al. 1999, Monk et al. 2005). Nachgewiesen wurde, dass eine adjuvante Strahlentherapie beim Vorliegen von Risikofaktoren das Rezidivrisiko deutlich reduziert (Sedlis et al. 1999). Generell gilt, dass primär operativ behandelte Karzinome bei einem Rezidiv bestrahlt und primär bestrahlte Karzinome operativ versorgt werden. Beim zentralen Rezidiv kann eine Exenteration in Betracht gezogen werden. Bei Beschwerden der Patientin und der Unmöglichkeit einer strahlentherapeutischen oder operativen Behandlung kann eine palliative Chemotherapie durchgeführt werden. Die Heilungschancen eines Rezidivs werden mit < 5% angegeben (Waggoner 2003).

2.9 Prognose

Die Prognose ist abhängig von den oben genannten Risikofaktoren. Unabhängig vom Stadium haben Patientinnen mit negativen Lymphknoten eine 5-JÜR von über 80%, bei Lymphknotenbefall zwischen 43% und 76% (Yeh et al. 1999, Uno et al. 2000, Horn et al. 2001, Sevin et al. 2001, Kim et al. 2005). Die Prognose verschlechtert sich, wenn mehr als fünf und wenn paraaortale Lymphknoten befallen sind. (Bastert und Schneeweiß 2003). Engel und Schubert-Fritschle untersuchten seit 1988 Frauen mit Zervixkarzinomen am Tumorzentrum München. Sie stellten bei 2879 Patientinnen eine 5-JÜR von 64% fest. Tabelle 5 zeigt die 5-Jahresüberlebensraten in Abhängigkeit der FIGO-Stadien.

Tab. 5: 5-JÜR in Abhängigkeit der FIGO-Stadien (nach Engel und Schubert-Fritschle 2004)

FIGO-Stadium	5-JÜR
IA	95%
IB	85%
IIA	65%
IIB	55%
III	35%
IV	12%

III Ziele der Arbeit

Die postoperative Bestrahlung in Kombination mit einer simultanen cisplatinhaltigen Chemotherapie ist heute bei Patientinnen mit Zervixkarzinom der Stadien IA2, IB, IIA und IIB beim Vorliegen von Risikofaktoren die Therapiemethode der Wahl (Beckmann 2004). Mit der laparoskopisch assistierten vaginalen radikalen Hysterektomie (LAVRH) steht eine neue Operationsmethode zur Verfügung, die sich hinsichtlich einer Verkürzung der Morbidität und des stationären Aufenthalts bei gleicher Radikalität des Eingriffs in ausgewählten Zentren und bei entsprechend erfahrenen Operateuren nun auch zur Therapie des Zervixkarzinoms etabliert (Altgassen et al. 2000).

Anhand von 192 Patientinnen, die im Rahmen eines Zervixkarzinoms laparoskopisch oder konventionell operiert und anschließend in der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie des Universitätsklinikums Jena vom 1.1.1994 - 31.12.2002 bestrahlt wurden, soll retrospektiv die Effektivität der LAVRH analysiert werden. Im Besonderen wird dabei Wert gelegt auf den Vergleich zur Operation nach Wertheim.

Es werden die 5-Jahres-Überlebensraten, die Rezidiv- und Metastasenraten und die Rate an therapiebedingten Nebenwirkungen und Spätfolgen in Abhängigkeit von

1. Diagnosealter
2. Grading
3. Histologie
4. FIGO-Stadium
5. Lymphknoten-Befall
6. Art der Bestrahlung

mit Bezug auf die aktuelle Literatur verglichen. Das Patientenkollektiv wird hierbei in verschiedene Gruppen entsprechend den unterschiedlichen Operationsmethoden (Wertheim, LAVRH, einfache Hysterektomie und Exenteration) unterteilt und getrennt untersucht.

IV Material und Methoden

4.1 Datenerhebung

Die Krankheitsverläufe von 192 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom wurden retrospektiv beobachtet und ausgewertet. Diese Patientinnen sind vom 1.1.1994 bis zum 31.12.2002 in der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena nach primärer Operation bestrahlt worden. Die vorausgegangene Operation fand bei 99 Patientinnen in der Abteilung für Gynäkologie der Universitätsfrauenklinik Jena statt, doch überwiesen auch Krankenhäuser aus der näheren und weiteren Umgebung (Apolda, Altenburg, Erlabrunn, Gera, Nordhausen, Pößneck, Rudolstadt, Saalfeld, Sangerhausen, Schleiz, Sonderhausen und Weimar) ihre Patientinnen nach Operation zur anschließenden Bestrahlung nach Jena.

Insgesamt mussten von anfangs 225 Patientinnen 33 ausgeschlossen werden. Bei 10 Patientinnen war die Verlaufsdokumentation unvollständig, 23 Patientinnen waren erst bei Auftreten eines Rezidivs sowohl operativ als auch strahlentherapeutisch behandelt worden, vorher erfolgte bei 18 Patientinnen nur die primäre Operation und bei 5 Patientinnen nur die primäre Radiatio.

Mit Hilfe eines Erhebungsbogens (s. Anhang) wurden die Akten retrospektiv ausgewertet. Die Nachsorge erfolgte in der Abteilung für Strahlentherapie der Universitätsklinik Jena, in der Abteilung für Gynäkologie, in der die Patientinnen primär operiert worden waren und auch beim niedergelassenen Gynäkologen sowie beim Hausarzt. Um die Nachsorgedaten zu vervollständigen, wurden die niedergelassenen Ärzte angeschrieben. Anhand eines Fragebogens (s. Anhang) sollten mögliche Spätfolgen der Therapie, das Auftreten eines Rezidivs oder des Todes und, soweit bekannt, die Todesursache beurteilt werden. Die Rücklaufquote der Fragebögen betrug 67,1%. Die Ärzte, die sich auch nach Monaten auf das Anschreiben nicht gemeldet hatten, wurden per Telefon kontaktiert und nach dem Zustand der betreuten Patientin befragt.

Des Weiteren wurde eng mit dem Tumorzentrum des Jenaer Universitätsklinikums zusammengearbeitet, in deren Register 177 der in dieser Studie untersuchten Patientinnen erfasst waren. Dort konnten aktualisierte Daten zu weiteren Behandlungsaufenthalten in anderen Kliniken Thüringens, zur Nachsorge bei niedergelassenen Ärzten und Angaben von Meldeämtern eingesehen werden. Ebenso wurden die Nachsorgedaten von 20 Patientinnen in der Abteilung für Gynäkologie des Klinikums Gera eruiert, die dort ihre Tumornachsorge erhielten. Im August 2005 wurden die Meldeämter angeschrieben, um einen aktuellen Lebensstatus

zu 44 Patientinnen zu erhalten. Diese waren entweder ab dem Jahr 2000 an einem Zervixkarzinom erkrankt und aus dem Jahr 2005 waren keine Verlaufsdaten bekannt oder das Datum der letzten Nachsorge lag bei früher diagnostizierten Patientinnen vor dem 31.12.2003. Drei Patientinnen waren verzogen und der betreuende Arzt am neuen Wohnort war unbekannt. Diese Patientinnen wurden direkt angeschrieben und nach ihrem Hausarzt befragt, mit dem im Anschluss Kontakt aufgenommen wurde.

Bei 3 Patientinnen liegen unvollständige Nachsorgedaten nach abgeschlossener primärer Behandlung vor. Eine Patientin verzog und verstarb 10 Monate später, eine weitere Patientin verstarb 18 Monate nach Diagnosestellung und die betreuenden Ärzte kannten die Todesursache nicht. Eine Patientin war Asylbewerberin und wurde drei Jahre nach der Operation in ihr Heimatland zurückgeschickt.

4.2 Statistische Methoden

Die gewonnenen Daten wurden statistisch mit Hilfe des Programms Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 12.0 ausgewertet. Für die 5-Jahresüberlebensraten wurde das Verfahren nach Kaplan-Meier (Kaplan und Meier 1958) angewandt und die Signifikanzwerte mittels Logrank-Test (Mantel 1966) ermittelt. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Beeinflussung der 5-JÜR durch unterschiedliche Therapiemethoden wurde mit der Regressionsanalyse nach Cox (Cox 1972) untersucht.

Bei den Überlebensdaten wurde als Anfangsdatum der Zeitpunkt der Erstdiagnose ermittelt. Meist erfolgte die Diagnosestellung im Rahmen einer durchgeführten Probebiopsie oder einer Konisation der Zervix uteri, in seltenen Fällen wurde nach einer Operation des Uterus aus anderen Gründen in der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates ein Zervixkarzinom festgestellt. Bei einigen Patientinnen war es nicht möglich, das Datum der Probebiopsie oder der Konisation zu erfahren und so wurde das Operationsdatum als Datum der Erstdiagnose festgelegt. Im Allgemeinen beträgt der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Operation nicht mehr als zwei Wochen, so dass es zu keiner wesentlichen Verzerrung der Daten kommt. Bei den Nebenwirkungs- und Spätfolgenraten wurde als Anfangsdatum der letzte Tag der Strahlentherapie definiert. Als Enddatum der vorliegenden Untersuchung gilt für alle Patientinnen der 30.06.2005, soweit sie nicht zu einem früheren Zeitpunkt verstarben.

4.3 Patientengut

4.3.1 Altersverteilung

In dieser Studie wurden insgesamt 192 Patientinnen untersucht. 13,5% der Patientinnen sind jünger als 35 Jahre. Abb. 5 demonstriert die prozentuale Verteilung der jeweiligen Altersgruppen. Das Durchschnittsalter beträgt 50 Jahre, der Median liegt bei 47,5 Jahren. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Diagnose 27 Jahre alt, die älteste 87 Jahre.

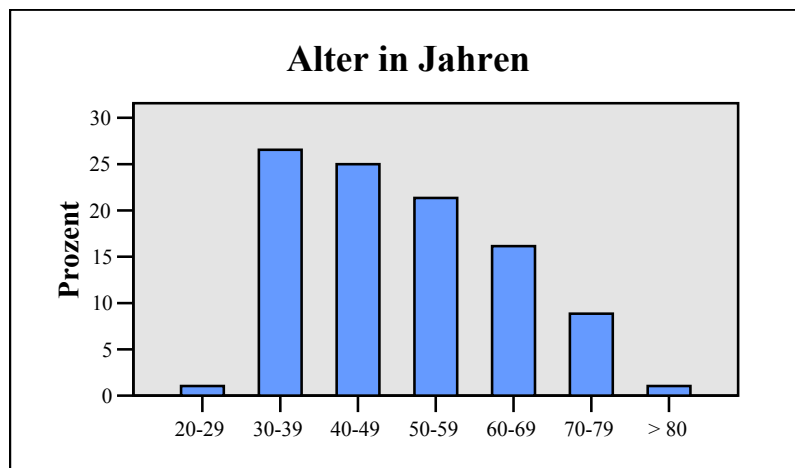


Abb. 5: Altersverteilung bei Diagnosestellung bei 192 Patientinnen

4.3.2 Anamnesedauer und Symptome bei Diagnosestellung

Bei 148 Patientinnen war die Dauer der Anamnese in den Akten dokumentiert worden. Bei 103 Patientinnen (69,6%) wurde in den ersten drei Monaten nach Auftreten von Symptomen die Diagnose eines Zervixkarzinoms gestellt (Abb. 6). Bei 6,9% der Patientinnen betrug die Anamnesedauer über 6 Monate.

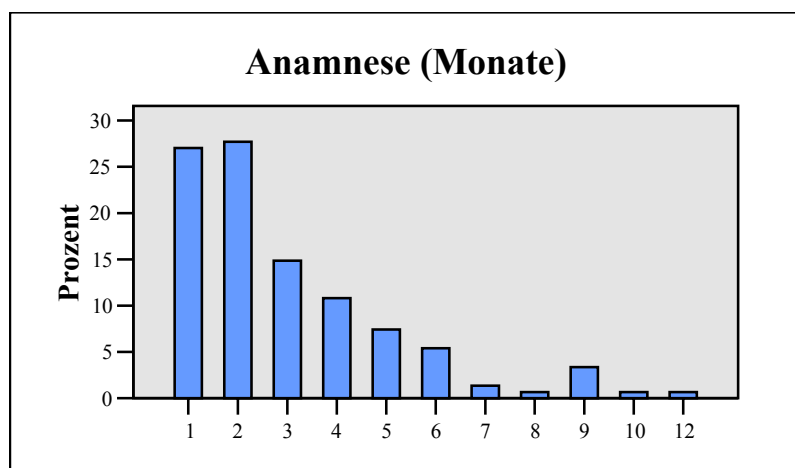


Abb. 6: Anamnesedauer in Monaten bei 148 Patientinnen

Bei 177 Patientinnen konnten Symptome ermittelt werden, die im Verlauf zur Diagnose eines Zervixkarzinoms führten. Abbildung 7 fasst diese Symptome zusammen. Es ist klar ersichtlich, dass die meisten Frauen im Rahmen einer Blutung ihren betreuenden Gynäkologen aufsuchten und bei weiteren Untersuchungen ein Tumor der Gebärmutter festgestellt wurde. An zweiter Stelle stehen mit 19,3% die zufällig bei einer Vorsorgeuntersuchung aufgefallenen Karzinome.

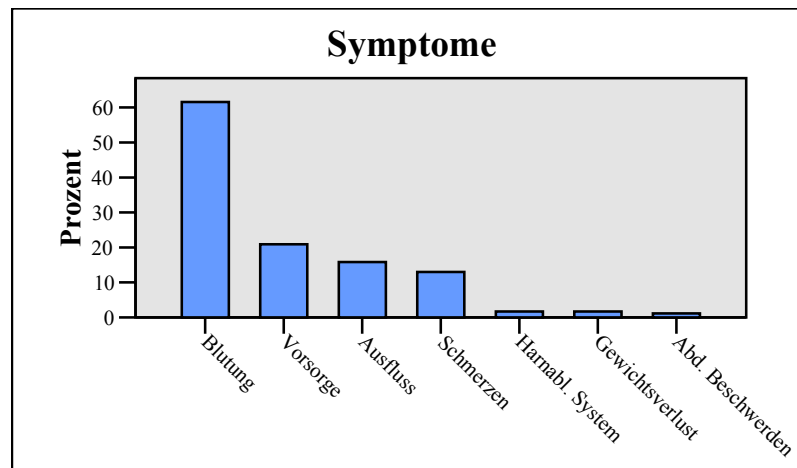


Abb. 7: Symptome bei Diagnosestellung bei 177 Patientinnen

Auch die bekannten Risikofaktoren eines Karzinoms des Corpus uteri wie Adipositas, Hypertonie und Diabetes mellitus wurden im vorliegenden Patientengut mit Karzinom der Cervix uteri untersucht. Bei 163 Patientinnen konnten hierzu in den Akten Daten ermittelt werden. Mit 32,5% steht die Adipositas an erster Stelle, gefolgt von der Hypertonie mit 27,6% (s. Abb. 8).

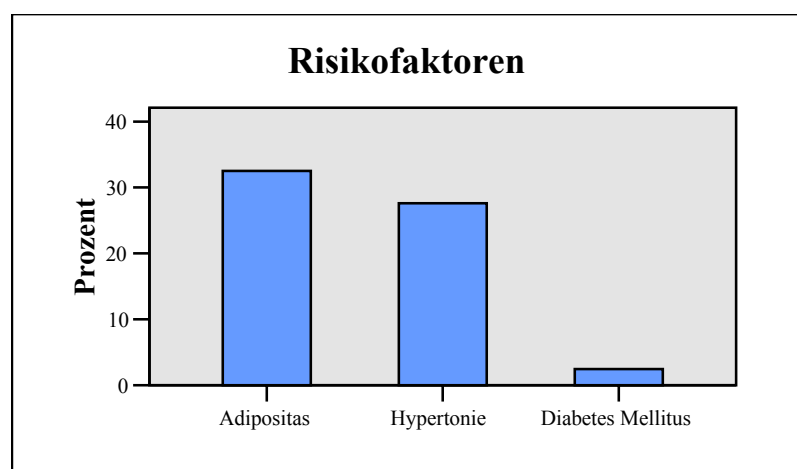


Abb. 8: Risikofaktoren des Karzinoms des Corpus uteri bei 163 Patientinnen mit Zervixkarzinom

4.3.3 Histologie und Grading

Abbildung 9 zeigt die unterschiedliche histologische Verteilung der Tumoren im Patientengut. Bei 81,2% der Patientinnen lag ein Plattenepithelkarzinom vor, bei 14,6% ein Adenokarzinom. Unter dem Punkt Andere wurden 3 Patientinnen mit klarzelligem Karzinom, 3 Patientinnen mit kleinzelligem Karzinom und 1 Patientin mit einem nicht zu klassifizierenden Karzinom zusammengefasst. Bei einer Patientin konnte die histologische Zuordnung aus der Akte nicht erhoben werden.

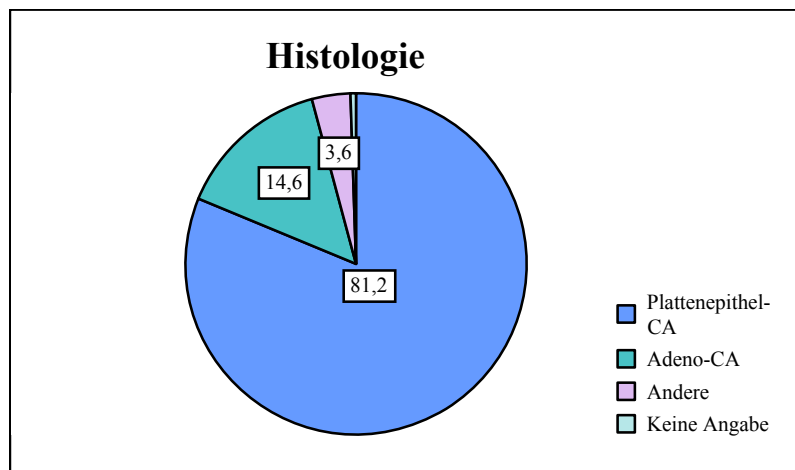


Abb. 9: Verteilung der histologischen Typen bei 192 Patientinnen (%-Angaben)

Mit 40,6% war der Malignitätsgrad 2 (Grading) und mit 51,6% Grad 3 am häufigsten vertreten (s. Abb. 10). Bei 3 Patientinnen waren Zwischenstufen des Gradings angegeben. Sie wurden einheitlich dem höheren Differenzierungsgrad zugeordnet. Bei 7 Patientinnen (3,6%) konnte der Differenzierungsgrad des Tumors aus den Akten nicht ermittelt werden. Sie wurden unter dem Punkt Gx zusammengefasst.

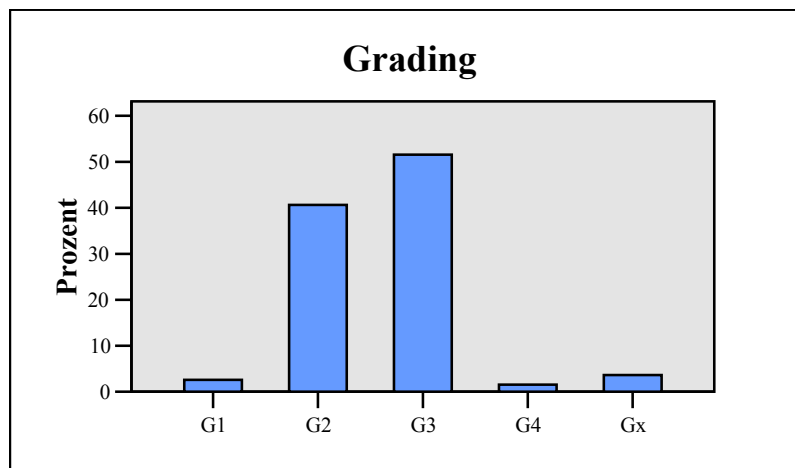


Abb. 10: Verteilung des Gradings bei 192 Patientinnen

4.3.4 Stadienverteilung

84,4% aller Patientinnen konnten den beiden häufigsten Stadien IB (56,3%) und IIB (28,1%) zugeordnet werden. Nur 5,8% des Patientenguts wurden im Stadium III und IV diagnostiziert. Die genaue Verteilung zeigt Tabelle 6.

Tab. 6: Verteilung der FIGO-Stadien bei 192 Patientinnen

FIGO-Stadium	Häufigkeit	Prozent
IA	5	2,6
IB	108	56,3
IIA	14	7,3
IIB	54	28,1
IIIA	3	1,6
IIIB	5	2,6
IV	3	1,6

4.3.5 Initiale lymphogene Metastasierung

Bei 179 Patientinnen fanden sich Angaben zur Untersuchung der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten in den Krankenakten. Bei 60 Patientinnen (31,3%) wurde eine Metastasierung festgestellt. Am häufigsten waren die pelvinen Lymphknoten befallen (25,5%). Bei 13 Patientinnen (6,8%) fanden sich keine Angaben zu eventuellen Untersuchungen der Lymphknoten in den Akten. Bei 10 Patientinnen konnte initial in fünf oder mehr Lymphknoten eine Tumoraussaat festgestellt werden. Tabelle 7 stellt die Zusammenhänge genauer dar.

Tab. 7: Initialer Lymphknotenbefall mit Lokalisationsangabe bei 192 Patientinnen

Lymphknotenbefall	Häufigkeit	Prozent
Pelvin	49	25,5
Paraaortal	1	0,5
Pelvin + Paraaortal	6	3,1
Lokalisation unbekannt	4	2,1
Keine Angabe	13	6,8
Kein Befall	119	62,0

4.3.6 Lymphknotenbefall und FIGO-Stadium

Tabelle 8 zeigt die Verteilung des Lymphknotenbefalls hinsichtlich der FIGO-Stadien. Mit steigendem FIGO-Stadium nimmt die Anzahl der Patientinnen zu, bei denen initial die Lymphknoten befallen waren (s. Tab. 8). Im Stadium I waren es 24,3%, im Stadium II 41,8%,

im Stadium III 75% und im Stadium IV 100%. Der zu beobachtende Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,003$).

Tab. 8: Initialer Lymphknotenbefall im Vergleich der FIGO-Stadien bei 179 Patientinnen

		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Gesamt
Lymphknotenbefall						
Anzahl		25	28	6	1	60
%		24,3%	41,8%	75%	100,0%	33,1%
Kein Lymphknotenbefall						
Anzahl		78	39	2	0	119
%		75,7%	58,2%	25%	0%	66,9%
Gesamt	Anzahl	103	67	8	1	179

4.3.7 Operative Therapie

Alle in dieser Studie untersuchten Patientinnen sind operativ behandelt worden. Bei 99 Patientinnen (51,6%) erfolgte die Operation in der Abteilung für Gynäkologie der Universitätsklinik Jena. Insgesamt wurden 68 Patientinnen (35,4%) mittels LAVRH operiert, 93 Patientinnen (48,4%) nach Wertheim, 9 Patientinnen (4,7%) unterzogen sich aufgrund eines ausgedehnten Tumorstadiums einer Exenteration, bei den verbleibenden 22 Patientinnen (11,5%) wurde eine einfache abdominale oder vaginale Hysterektomie durchgeführt. Letztere sind unter dem Punkt andere Hysterektomie (HE) zusammengefasst (s. Abb. 11).

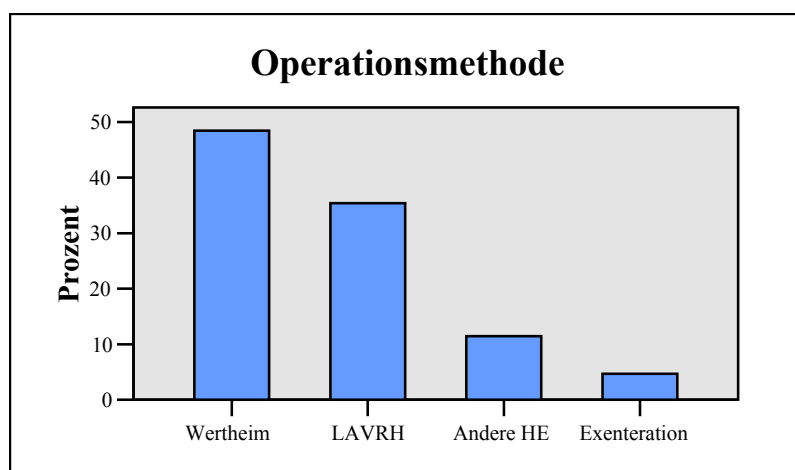


Abb. 11: Verteilung der Operationsmethode bei 192 Patientinnen

4.3.8 Chemotherapie

71 Patientinnen (37,0%) hatten im Verlauf ihrer Erkrankung eine Chemotherapie erhalten. 11 Patientinnen waren sowohl neoadjuvant als auch adjuvant und/oder palliativ mit einer Chemotherapie behandelt worden. Nur 12,5% aller Patientinnen erhielten eine adjuvante simultane Radiochemotherapie, die seit dem Jahr 2000 durchgeführt wurde (s. Tab. 9).

Tab. 9: Art der Chemotherapie bei 71 Patientinnen

Chemotherapie	Häufigkeit	Prozent
Neoadjuvant	11	5,7
Adjuvant simultan	24	12,5
Adjuvant nicht simultan	26	13,5
Palliativ	22	11,5

Neoadjuvant waren 4 Patientinnen mit Cisplatin, 6 Patientinnen mit Carboplatin und eine Patientin mit einer Kombination aus Taxol und Etoposid behandelt worden. Auch die adjuvante Chemotherapie lässt sich weiter aufschlüsseln. Von den simultan zur Radiotherapie behandelten Patientinnen erhielten 13 Cisplatin, 7 Cisplatin und 5-Fluorouracil und 4 eine Kombination aus Carboplatin und Taxol. In der Gruppe der nicht simultanen Chemotherapie wurde bei 7 Patientinnen Taxol, Etoposid und Carboplatin und bei 19 Patientinnen Carboplatin und Holoxan verabreicht. Die palliative Therapie gestaltete sich individuell und in Abhängigkeit von einer eventuell bereits vorangegangenen Chemotherapie. Am häufigsten kam eine Kombination von Etoposid, Carboplatin und Taxol zum Einsatz.

4.3.9 Bestrahlungsdurchführung

Bei allen in dieser Studie erfassten Patientinnen wurde postoperativ eine Radiatio in der Abteilung für Strahlentherapie der Klinik für Radiologie der FSU Jena durchgeführt. Im Allgemeinen wurde mit der Bestrahlung spätestens vier Wochen nach primärer operativer Therapie begonnen. 132 Patientinnen (68,8%) erhielten eine Kombinationstherapie aus perkutaner Bestrahlung und einer Afterloadingbehandlung (intrakavitäre Brachytherapie). Bei 40 Patientinnen (20,8%) wurde nur eine Afterloadingbehandlung durchgeführt, bei 20 Patientinnen (10,4%) nur eine perkutane Bestrahlung (s. Abb. 12). Bei 7 Patientinnen (3,6%) waren zusätzlich die paraaortalen Lymphknoten bestrahlt worden, da sich in der histologischen Aufarbeitung ein Tumorbefall herausstellte.

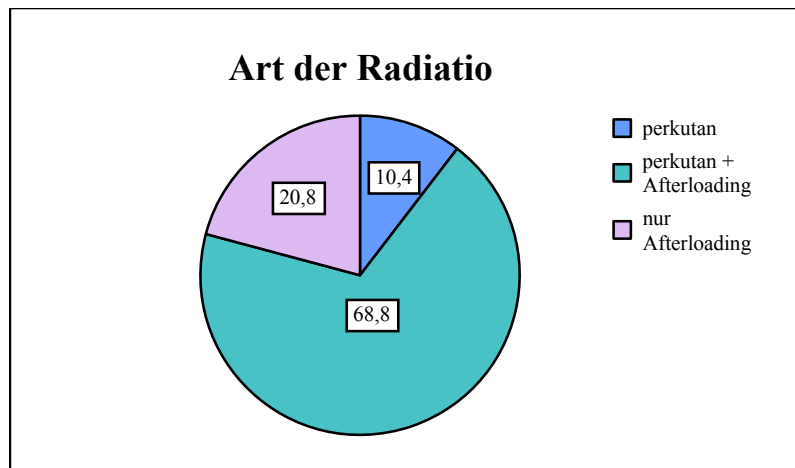


Abb. 12: Art der primären Bestrahlung bei 192 Patientinnen (%-Angaben)

Die perkutane Strahlentherapie erfolgte mittels Linearbeschleuniger. Diese erzeugen ultraharte Bremsstrahlung, die für die Therapie verwendet wird. Andere Patientinnen wurden mit Hilfe eines Telekobaltgeräts bestrahlt. Hierbei wird Gammastrahlung genutzt, die beim Zerfall des Isotops Co-60 entsteht. Über Gegenfelder, biaxiale Pendelfelder oder Mehrfeldertechniken (u.a. 4-Felder-Box) wurde die gewünschte Dosis in das Zielgebiet eingestrahlt. Eine Fraktionierung erfolgte in Dosen von 1,5 – 1,8 Gy. Grundsätzlich wurde an fünf Tagen der Woche bestrahlt mit Pausen am Wochenende.

152 Patientinnen waren perkutan bestrahlt worden (vgl. Abb. 13). Die perkutanen Dosen betrugen bei 66 Patientinnen (43,4%) 45 Gy, bei 39 (25,7%) zwischen 49,5-51 Gy, bei 27 (17,8%) 60 Gy. Bei einer Patientin musste die Bestrahlung bei 16 Gy vorzeitig abgebrochen werden.

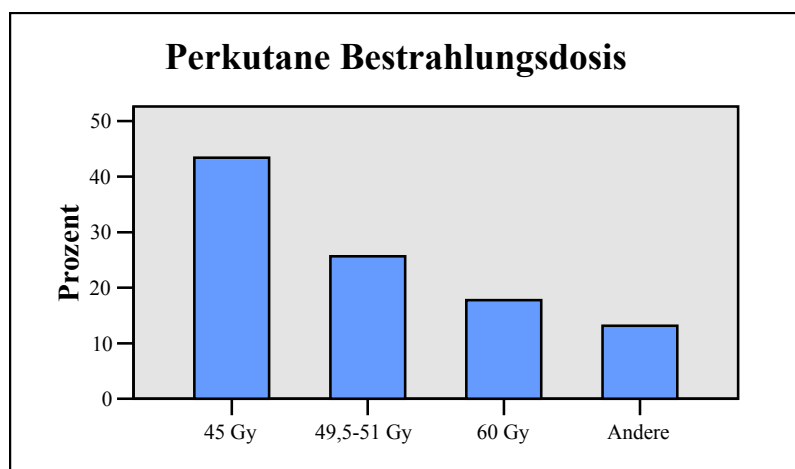


Abb. 13: Dosis der perkutanen Bestrahlung bei 152 Patientinnen

172 Patientinnen waren mittels Afterloadingverfahren über eine Iridium-Quelle (Ir-192) bestrahlt worden. In Jena wird hierfür das High-dose-rate-Verfahren angewandt. Die intrakavitäre Brachytherapie wird im Allgemeinen in der vorletzten oder letzten Woche der perkutanen Bestrahlung ein- bis zweimal durchgeführt. An diesen Tagen wird nicht perkutan bestrahlt. Zweimal 7 Gy erhielten 48,8%, viermal 7 Gy 16,3% der Patientinnen. Mit einer Dosis von 10 Gy wurden 19,8% zweimal und 7,6% viermal bestrahlt (s. Abb. 14). Die Dosierung der Brachytherapie bezog sich auf die Schleimhautoberfläche über 2 cm des proximalen Scheidenstumpfes.

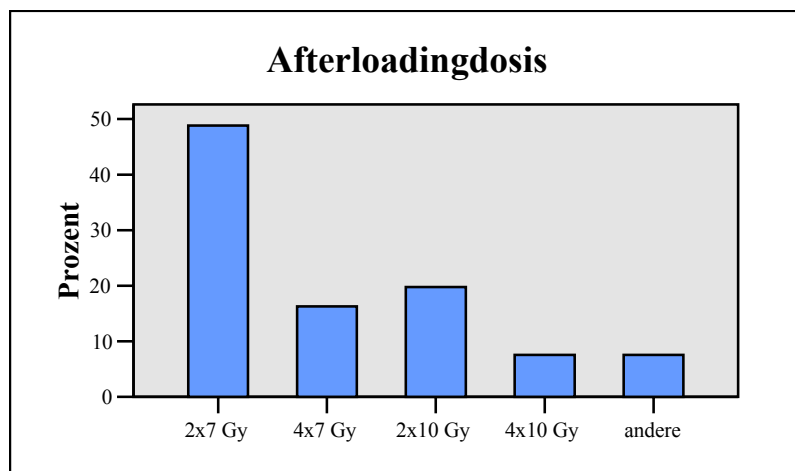


Abb. 14: Dosis der Afterloadingbestrahlung bei 172 Patientinnen

Sieben Patientinnen mit nachgewiesenen positiven paraaortalen Lymphknoten wurden mit einer Gesamtdosis von 45 Gy über eine Mehrfeldertechnik bestrahlt. Eine Patientin brach auf eigenen Wunsch diese Bestrahlung vorzeitig ab.

V Ergebnisse

5.1 Vergleich der Operationsmethoden

5.1.1 Übersicht

In Tabelle 10 sind die Operationsmethoden in Bezug auf Alter, Grading, Histologie, Art der Radiatio, FIGO-Stadium und Lymphknotenbefall miteinander verglichen worden. Die exenterativ behandelten Patientinnen sind erwähnt, wurden aber in den folgenden Betrachtungen und statistischen Analysen ausgeschlossen, da die Fallzahl sehr klein ist (n=9) und die Patientinnen zu 78% FIGO-Stadium III und IV aufweisen, so dass sich diese Gruppe sehr deutlich von den anderen hinsichtlich Tumorausbreitung und Prognose unterscheidet.

Tab. 10: Vergleich der Operationsmethoden bei 192 Patientinnen

	LAVRH		Wertheim		Andere Hysterektomie		Exenteration	
	n=68		n=93		n=22		n=9	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Alter (Jahre)								
Mittelwert	50,5		47,4		62,4		45,6	
Median	51,5		44,0		66,0		47,0	
Grading								
G1	2	2,9	3	3,2				
G2	31	45,6	33	35,4	9	41,0	5	56,0
G3	32	47,1	53	57,0	10	45,0	4	44,0
G4	1	1,5	2	2,2				
Gx	2	2,9	2	2,2	3	14,0		
Histologie								
PE-Ca	53	77,9	77	82,8	18	82,0	8	89,0
Adeno-Ca	11	16,2	13	14,0	3	14,0	1	11,0
Andere	3	4,4	3	3,2	1	4,0		
Keine Angabe	1	1,5						
Art der Radiatio								
Perkutan	7	10,3	7	7,5			6	67,0
Perkutan + AL	44	64,7	65	69,9	20	91,0	3	33,0
nur AL	17	25,0	21	22,6	2	9,0		
FIGO-Stadium								
Stadium I	32	47,1	65	69,9	16	72,7		
Stadium II	34	50,0	27	29,0	5	22,7	2	22,2
Stadium III	2	2,9	1	1,1			5	55,6
Stadium IV					1	4,5	2	22,2
Lymphknotenbefall								
Ja	15	22,1	36	38,7	3	13,6	6	66,7
Nein	53	77,9	54	58,1	10	45,5	2	22,2
Keine Angabe			3	3,2	9	40,9	1	11,1

Die Gruppe der nach Wertheim, mittels LAVRH und anderer Hysterektomie operierten Patientinnen unterscheidet sich nicht in Bezug auf die Histologie ($p=0,979$) und die Art der Bestrahlung ($p=0,206$). Mittels Wertheim operierte Patientinnen wiesen vermehrt Grading 3 auf, dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,299$). Hinsichtlich des Alters, des FIGO-Stadiums und des initialen Lymphknotenbefalls finden sich statistisch signifikante Unterschiede, auf die im Einzelnen genauer eingegangen wird.

5.1.2 Altersverteilung und FIGO-Stadien

Der Mittelwert des Alters bei Diagnosestellung zeigt verschiedene Verteilungen innerhalb der drei Operationsmethoden. Patientinnen, die eine konventionelle Hysterektomie erhielten, waren im Durchschnitt wesentlich älter, der Median in dieser Gruppe beträgt 66 Jahre im Vergleich zu 50,5 Jahren bei LAVRH- und 47,4 Jahren bei Wertheim-Patientinnen ($p=0,000$). Untersucht man nur letztere so findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,132$).

Patientinnen, die mittels LAVRH operiert wurden, zeigten zu 47,1% Stadium I und zu 50,0% Stadium II, nach Wertheim und mittels anderer Hysterektomie operierte Patientinnen bevorzugt Stadium I ($p=0,005$). Abbildung 15 verdeutlicht die Zusammenhänge.

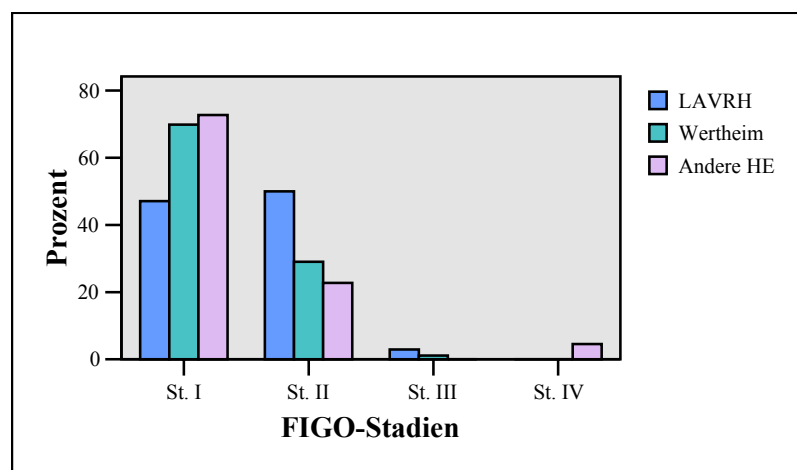


Abb. 15: FIGO-Stadien im Vergleich der Operationsmethoden bei 192 Patientinnen

5.1.3 Initialer Lymphknotenbefall

Häufiger stellte sich ein Befall der Lymphknoten in der Gruppe der nach Wertheim operierten Patientinnen heraus. Bei 38,7% der Patientinnen fand sich eine Metastasierung. In der LAVRH-Gruppe waren es nur 22,1% und in der Gruppe der anderen Hysterektomie nur 13,6% ($p=0,000$). Allerdings findet sich in letztgenannter Gruppe die größte Anzahl an

Patientinnen, deren Lymphknoten nicht untersucht worden waren oder in deren Akten es keine Angaben zum Lymphknotenstatus gab (vgl. Abb. 16).

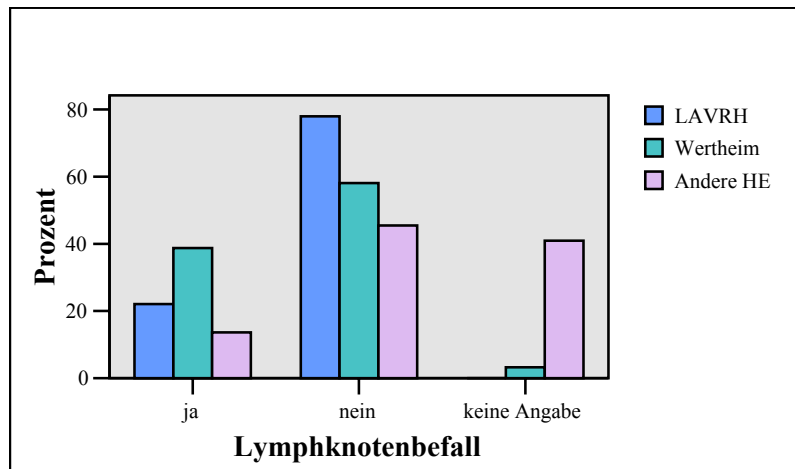


Abb. 16: Lymphknotenbefall im Vergleich der Operationsmethoden bei 178 Patientinnen

Patientinnen der Wertheim-Gruppe zeigten zum großen Teil ein wenig fortgeschrittenes Tumorstadium, jedoch häufiger einen Lymphknotenbefall als laparoskopisch operierte Patientinnen. Deshalb wurde untersucht, wie sich die FIGO-Stadien und der Lymphknotenbefall auf die einzelnen Operationsmethoden verteilen. Es zeigte sich, dass sowohl im Stadium I als auch im Stadium II annähernd gleich viele Wertheim-Patientinnen vertreten waren (s. Tab. 11).

Tab. 11: Lymphknotenbefall in Abhängigkeit der FIGO-Stadien und der Operationsmethoden

	Lymphknotenbefall		Kein Lymphknotenbefall	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Stadium I				
LAVRH	5	20,0	27	34,6
Wertheim	17	68,0	46	59,0
Andere HE	3	12,0	5	6,4
Stadium II				
LAVRH	9	33,3	25	65,8
Wertheim	18	66,7	8	21,1
Andere HE	0		5	13,2
Stadium III				
LAVRH	1	50,0	1	100,0
Wertheim	1	50,0	0	
Andere HE	0		0	

5.1.4 Anzahl der entnommenen Lymphknoten

Die Anzahl der entnommenen Lymphknoten konnte bei 165 Patientinnen der drei Operationsmethoden in Erfahrung gebracht werden. Bei den mittels LAVRH operierten Patientinnen wurden im Durchschnitt die meisten Lymphknoten entfernt. Der Median beträgt bei ihnen 30 Lymphknoten, bei den nach Wertheim operierten Patientinnen 21 und bei der Gruppe der anderen Hysterektomie 13 (s. Abb. 17).

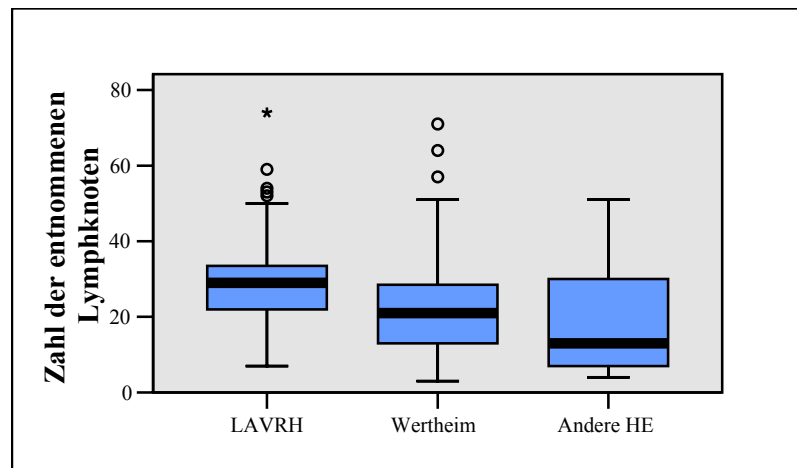


Abb. 17: Zahl der entnommenen Lymphknoten im Vergleich der Operationsmethoden bei 165 Patientinnen

5.1.5 Risikofaktoren

Das Auftreten von Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes und Hypertonie im Vergleich der Operationsmethoden wurde untersucht, da diese Faktoren mit einem erhöhten Risiko an kardiovaskuläre Ereignisse einhergehen. Hinsichtlich der Hypertonie findet sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,026$) mit einer deutlich höheren Anzahl an Patientinnen in der Gruppe der anderen Hysterektomie (s. Tabelle 12).

Tab. 12: Risikofaktoren im Vergleich der Operationsmethoden

	LAVRH		Wertheim		Andere Hysterektomie	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Hypertonie						
Ja	15	28,3	18	22,5	11	52,4
Nein	38	71,7	62	77,5	10	47,6
Adipositas						
Ja	15	28,3	26	32,5	10	47,6
Nein	38	71,7	54	67,5	11	52,4
Diabetes						
Ja	2	3,8	1	1,3	1	4,8
Nein	51	96,2	79	98,7	20	95,2

5.2 Überlebensraten

5.2.1 Allgemeine Überlebensraten

Die mittlere Nachbeobachtungszeit aller Patientinnen liegt bei 68 Monaten, der Median bei 70 Monaten. 56 Patientinnen verstarben an ihrem Tumorleiden, bei 11 Patientinnen lag eine andere Todesursache vor. Bei drei Patientinnen konnte die Todesursache nicht eindeutig ermittelt werden. Sie sind in den Überlebenskurven der tumorbedingten Todesfälle ausgeschlossen, so dass sich dann eine Gesamtzahl von 189 Patientinnen ergibt.

Abb. 18 zeigt die Überlebenskurve für das Gesamtkollektiv. Es wurden dabei auch die Patientinnen berücksichtigt, die nicht an einem Tumor verstarben. Die 5-JÜR beträgt 68.7%, die 10-JÜR 60,0%. Betrachtet man nur die tumorbedingten Todesfälle (Primärtumor, Rezidiv und Metastasen), so ergibt sich eine 5-JÜR von 72,0% und einen 10-JÜR von 68,0%.

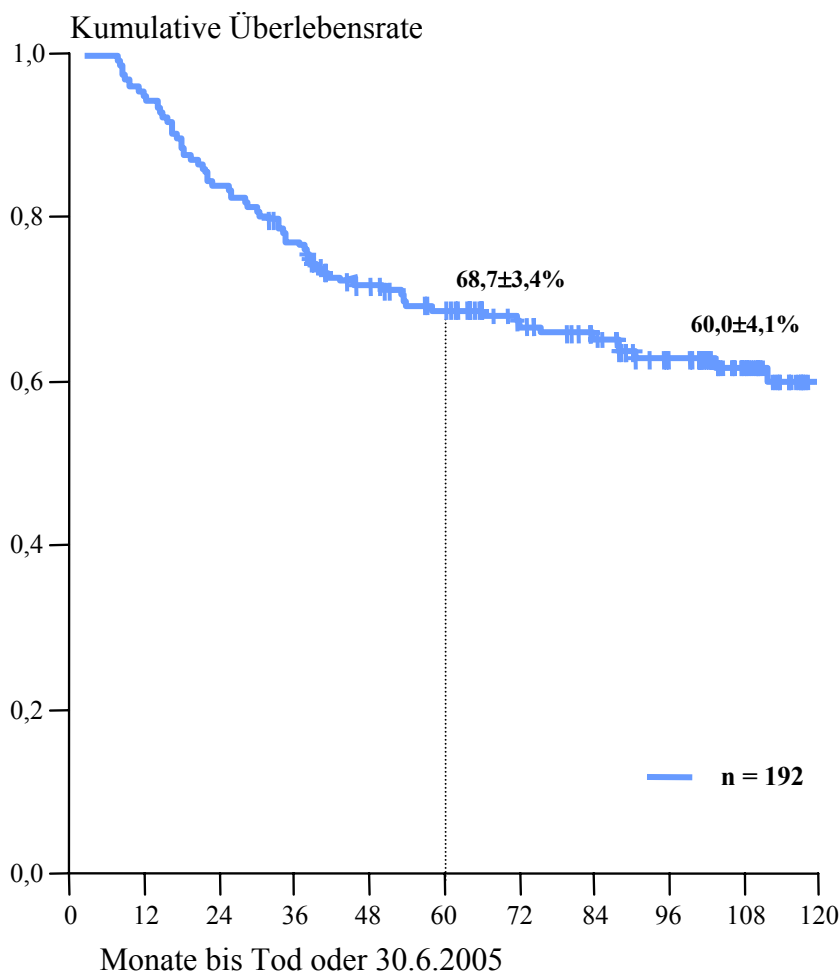


Abb. 18: Allgemeine Überlebensrate

5.2.2 Altersbedingte Überlebensraten

Abbildung 19 zeigt die Überlebenskurven in Abhängigkeit des Alters. Die Patientinnen wurden hierfür in drei Gruppen eingeteilt: jünger als 36 Jahre, 36-60 Jahre und über 60 Jahre. Junge Patientinnen weisen ein besseres Abschneiden auf, ihre 5-JÜR beträgt 74,9%. Es ist ersichtlich, dass ein Diagnosealter von über 60 Jahren mit einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden ist (5-JÜR 58,9%). Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich, wenn man die Gruppe der < 36-Jährigen mit der Gruppe der > 60-Jährigen vergleicht ($p=0,0486$). Untersucht man die Überlebensraten bei tumorbedingtem Todesfall, ergeben sich 5-JÜR von 74,9% für die < 36-Jährigen, 72,8% für die 36-60-Jährigen und 67,6% für die > 60-Jährigen ($p=0,850$).

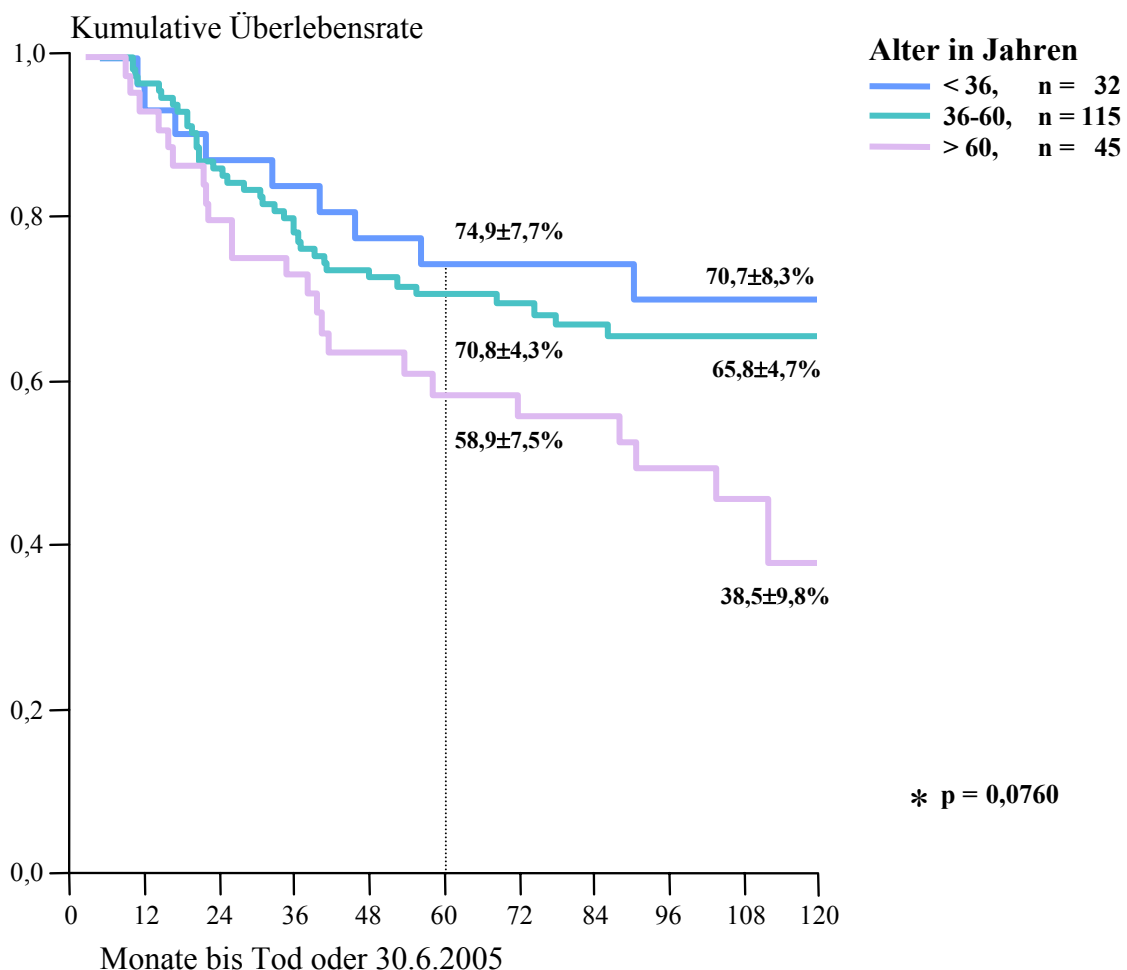


Abb. 19: Altersbedingte Überlebensraten

5.2.3 Überlebensraten in Abhängigkeit der Histologie

Die folgenden Überlebenskurven beziehen sich nun alle auf das Ereignis Tod am Tumor. Das Vorliegen eines Adenokarzinoms ist mit einem schlechteren Abschneiden verbunden. Die 5-JÜR beträgt nur 60,6% im Vergleich zu 73,7% beim Plattenepithelkarzinom und zu 71,4% bei anderen histologischen Typen (s. Abb. 20). Allerdings ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,624$).

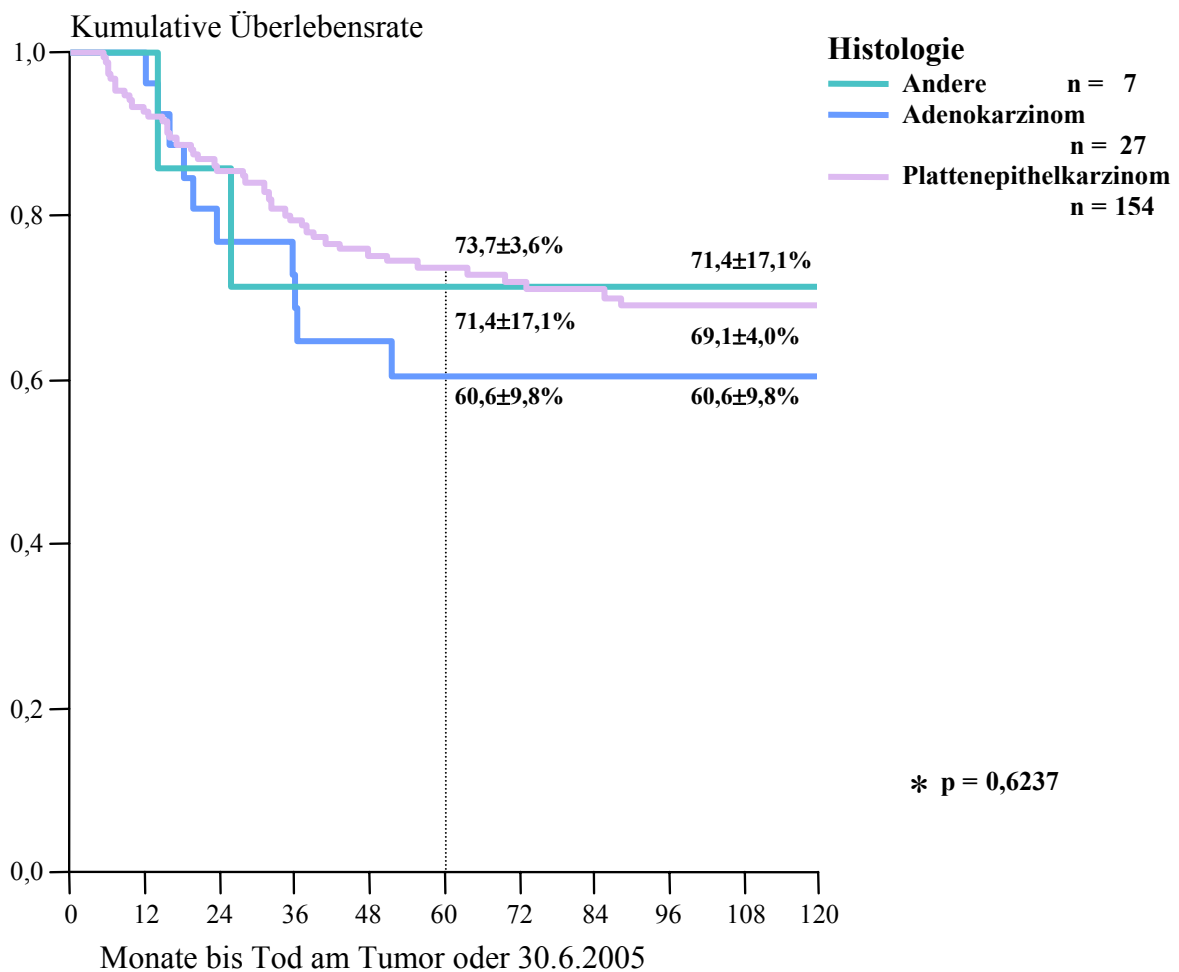


Abb. 20: Überlebensraten in Abhängigkeit der Histologie

5.2.4 Gradingabhängige Überlebensraten

Auch das Grading wurde in Bezug auf die Überlebensraten analysiert. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die meisten Patientinnen konnten Grading 2 und 3 zugeordnet werden (s. Abb. 21). Bei ihnen ist eine fast identische Kurve feststellbar ($p=0,9713$). Die Überlebensraten von Patientinnen mit Grad 1, Grad 4 oder unbekanntem Grading sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

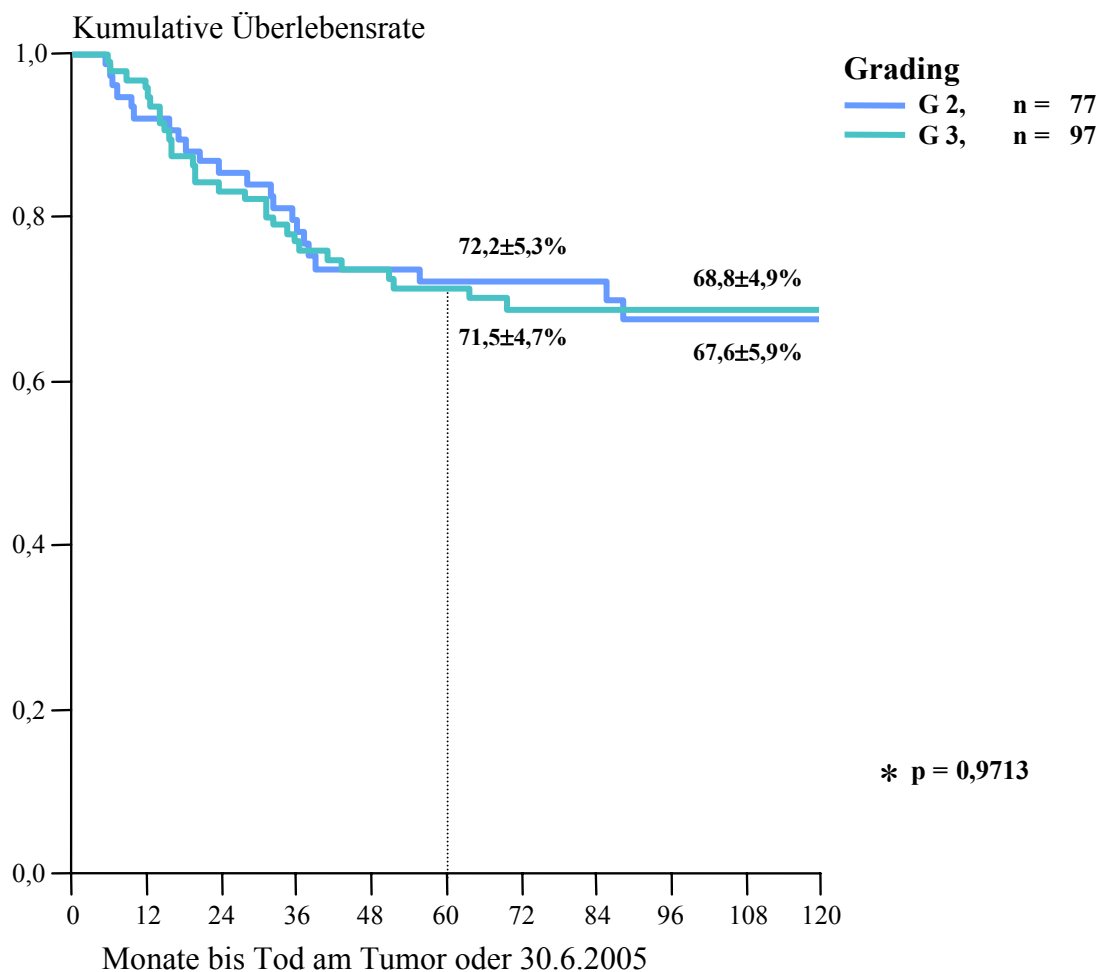


Abb. 21: Gradingabhängige Überlebensraten

Tab. 13: Gradingabhängige Überlebensraten (G1, G4, Gx)

Grading	Anzahl	Verstorben	5-JÜR (%)	10-JÜR (%)
G 1	5	1	80,0 ± 17,9	80,0 ± 17,9
G 4	3	1	71,4 ± 17,1	53,6 ± 20,1
G x	7	3	66,7 ± 27,2	

5.2.5 Stadienabhängige Überlebensraten

Ferner wurde der Einfluss der FIGO-Stadien auf die Überlebensraten untersucht. Dafür wurden die FIGO-Stadien in Gruppen zusammengefasst. In Abbildung 22 sind die Werte der einzelnen 5-JÜR angegeben. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,000$). Die 5-JÜR für Stadium I beträgt 83,2%, für Stadium II nur 60,2%. Tabelle 14 zeigt die Überlebensraten für die einzelnen Stadien. Die Patientinnen konnten überwiegend den Stadien IB und IIB zugeordnet werden. Es ergeben sich 5-JÜR von 82,5% und 10-JÜR von 79,8% für das Stadium IB, 59,7% und 51,4% für das Stadium IIB.

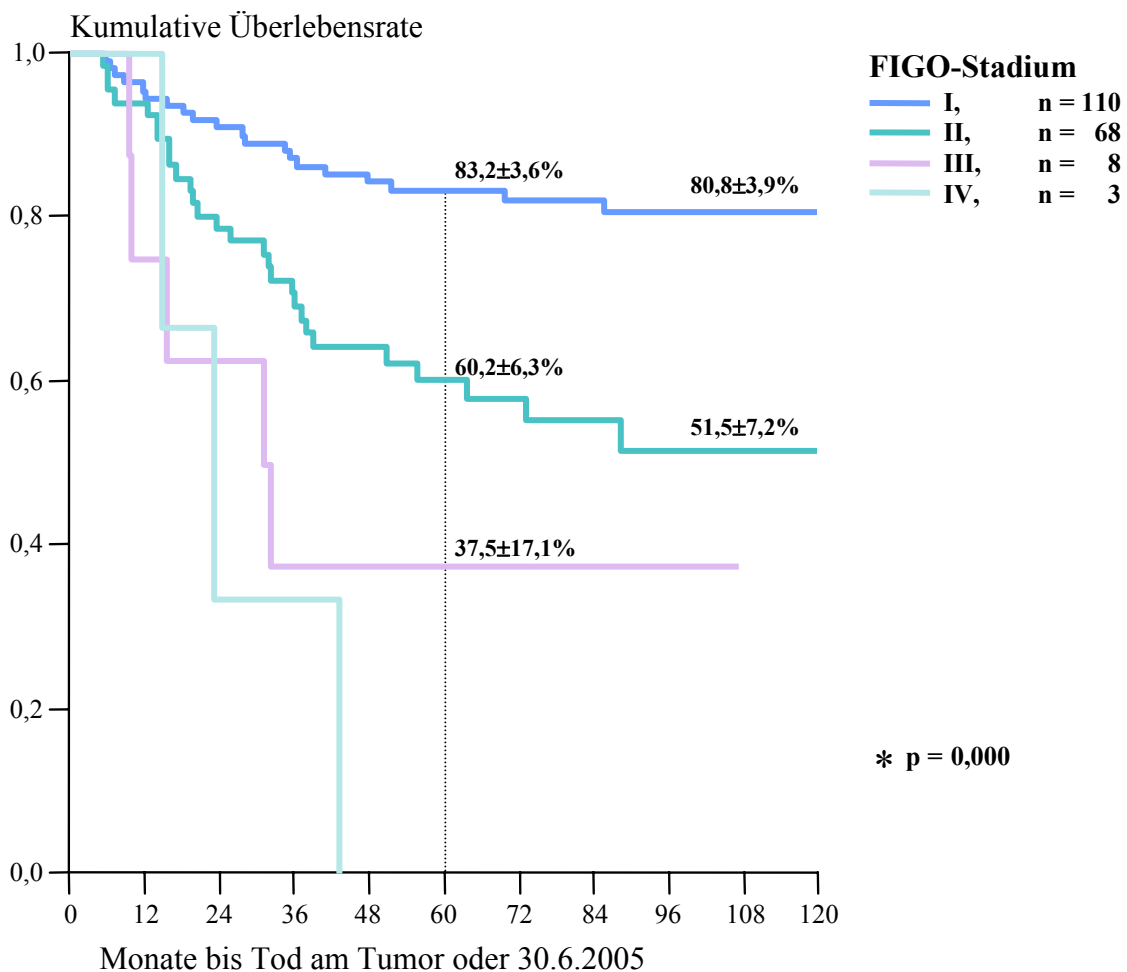


Abb. 22: Stadienabhängige Überlebensraten (Stadien I-IV)

Tab. 14: Stadienabhängige Überlebensraten (Stadien IA-IV)

FIGO-Stadium	Anzahl	5-JÜR (%)	10-JÜR (%)
I A	5	100	100
I B	105	82,5 ± 3,8	79,8 ± 4,1
II A	14	62,3 ± 13,4	53,4 ± 14,1
II B	54	59,7 ± 7,1	51,4 ± 8,3
III A	3	66,7 ± 27,2	
III B	5	20,0 ± 17,9	
IV	3	0	

5.2.6 Überlebensraten in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls

Ein initialer Befall der regionären Lymphknoten ist mit einer deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert (s. Abb. 23). Die Überlebensrate liegt nach 5 Jahren bei 59,9%, nach 10 Jahren bei 51,0%. Patientinnen mit negativen Lymphknoten weisen eine 5-JÜR von 78,1% und eine 10-JÜR von 75,7% auf. Der gefundene Unterschied ist statistisch signifikant (p=0,009).

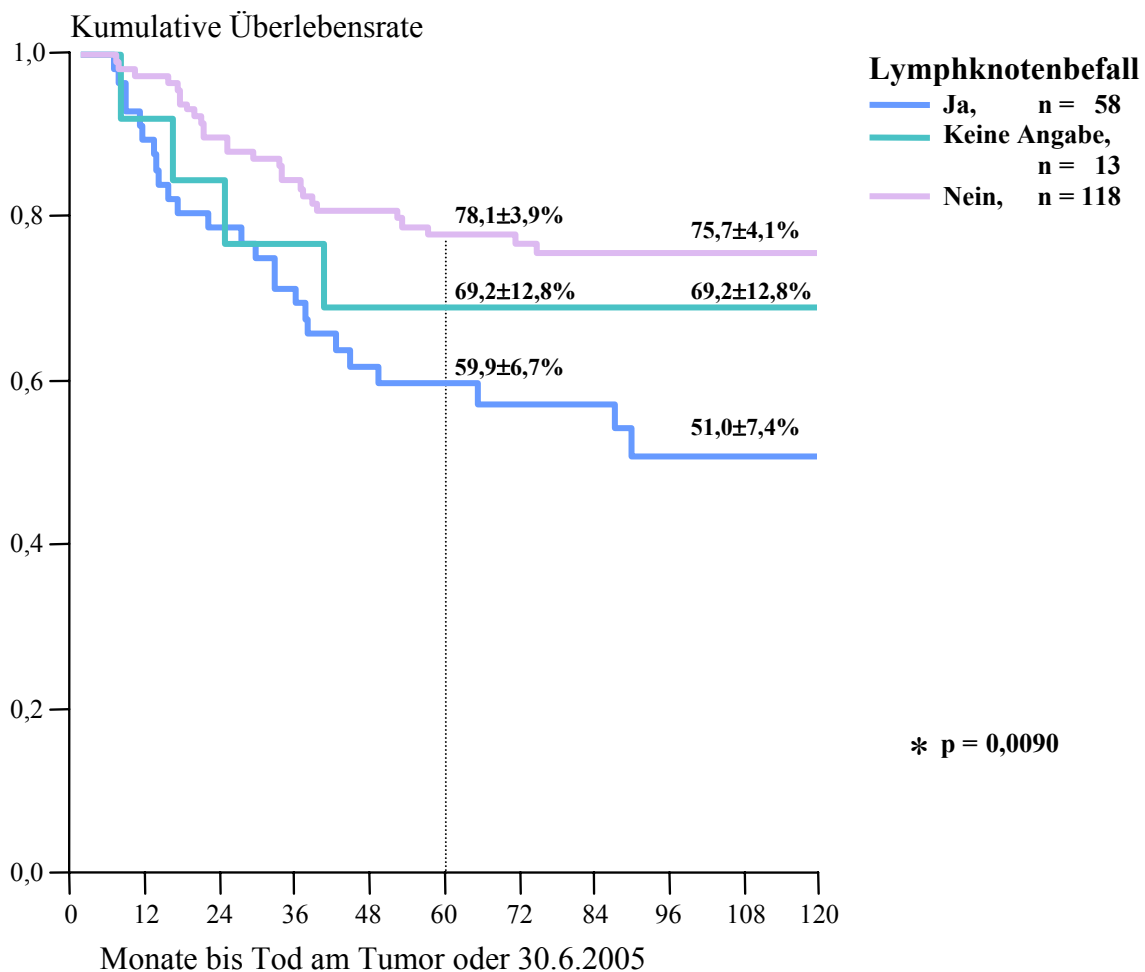


Abb. 23: Überlebensraten in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls

Ausserdem wurde untersucht, ob die Anzahl der befallenen Lymphknoten einen Einfluss auf die Überlebensraten zeigt. Waren weniger als 5 Lymphknoten befallen, beträgt die 5-JÜR 63,0%, bei mehr als fünf positiven Lymphknoten 43,8% (s. Tab. 15). Dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant ($p=0,6036$). Vergleicht man diese beiden Gruppen jeweils mit den Patientinnen, bei denen kein Befall bekannt war, so ergeben sich aber statistisch signifikante Unterschiede ($p=0,0069$ und $p=0,0212$).

Tab. 15: Überlebensraten in Abhängigkeit der Anzahl befallener Lymphknoten

Anzahl befallener Lymphknoten	Anzahl	5-JÜR (%)	10-JÜR (%)
< 5 Lymphknoten	48	63,0 ± 7,2	53,0 ± 8,1
≥ 5 Lymphknoten	10	43,8 ± 17,5	43,8 ± 17,5
Kein Befall	118	78,1 ± 3,9	75,7 ± 4,1

5.2.7 Überlebensraten in Abhängigkeit der Operationsmethode

Vergleicht man die verschiedenen Operationsmethoden miteinander, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei häufigsten Gruppen. Die 5-JÜR liegen in der LAVRH-Gruppe bei 76,4%, in der Wertheim-Gruppe bei 72,6% und in der Gruppe der anderen Hysterektomie bei 76,7%. Nach 10 Jahren leben jeweils noch 76,4%, 66,7% und 69,7%. Ein deutlich schlechteres Abschneiden zeigt sich bei den exenterativ behandelten Patientinnen. Die 5-JÜR beträgt bei ihnen nur 22,2% (s. Abb. 24). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,0001$)

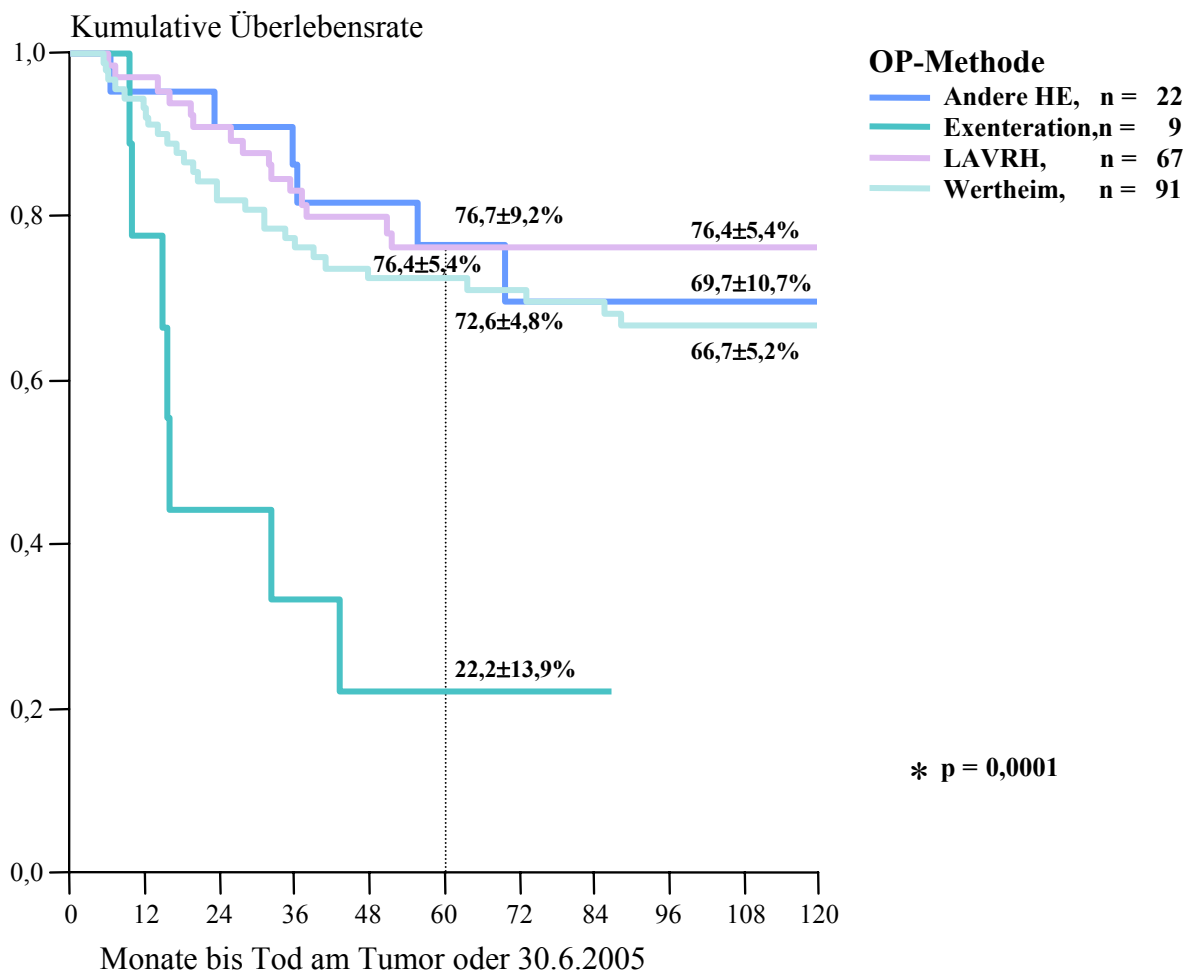


Abb. 24: Überlebensraten in Abhängigkeit der Operationsmethoden

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich für die beiden häufigsten FIGO-Stadien (IB und IIB) Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Überlebenskurven ergeben. Insgesamt schneiden Patientinnen mit dem FIGO-Stadium IB besser ab. Die 5-JÜR liegen für laparoskopisch operierte Patientinnen bei 82,5%, für Wertheim-Patientinnen bei 81,6% (s. Tab. 16).

Tab. 16: Überlebensraten des FIGO-Stadiums IB in Abhängigkeit der Operationsmethoden

Operationsmethode	Anzahl	5-JÜR (%)	10-JÜR (%)
LAVRH	30	82,5 ± 7,2	82,5 ± 7,2
Wertheim	61	81,6 ± 5,0	79,4 ± 5,4
Andere Hysterektomie	14	85,7 ± 9,4	76,2 ± 12,2

Für das FIGO-Stadium IIB zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen laparoskopisch und mittels Wertheim operierten Patientinnen. Die 5-JÜR betragen 68,5% für die LAVRH-Gruppe und 49,9% für die Wertheim-Gruppe (s. Abb. 25). Eine separate Analyse dieser beiden Gruppen ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,0429$). Dieser lässt sich jedoch nicht nachweisen, wenn man alle vier Operationsmethoden miteinander vergleicht ($p=0,2178$).

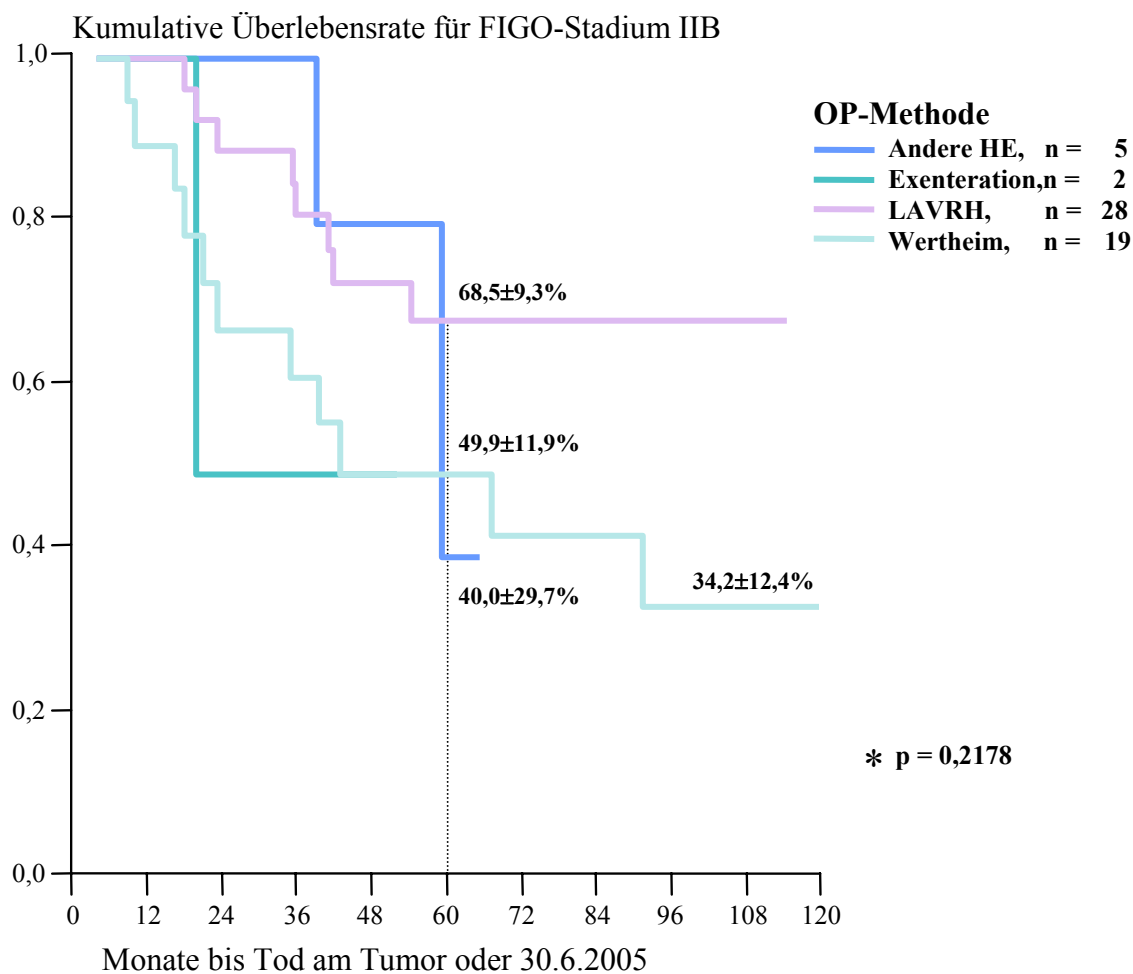


Abb. 25: Überlebensraten des FIGO-Stadiums IIB in Abhängigkeit der Operationsmethoden

5.2.8 Überlebensraten in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung

Patientinnen, die nur eine Brachytherapie erhielten, schnitten signifikant besser ab. Ihre 5-JÜR beträgt 89,8% (s. Abb. 26). Ausschließlich perkutan bestrahlte Frauen weisen mit 43,8% eine niedrigere Überlebensrate auf. Kombiniert perkutan und mittels Afterloading bestrahlte Patientinnen zeigen eine 5-JÜR von 70,5% ($p=0,0015$). Die FIGO-Stadien sind innerhalb der einzelnen Gruppen jedoch nicht einheitlich verteilt. Perkutan bestrahlte Patientinnen weisen zu 65% Stadium IIB-IV auf (s. Tab. 17). Ausschließlich mittels Afterloading bestrahlte Patientinnen konnten zu 95% dem prognostisch günstigeren Stadium I zugeordnet werden.

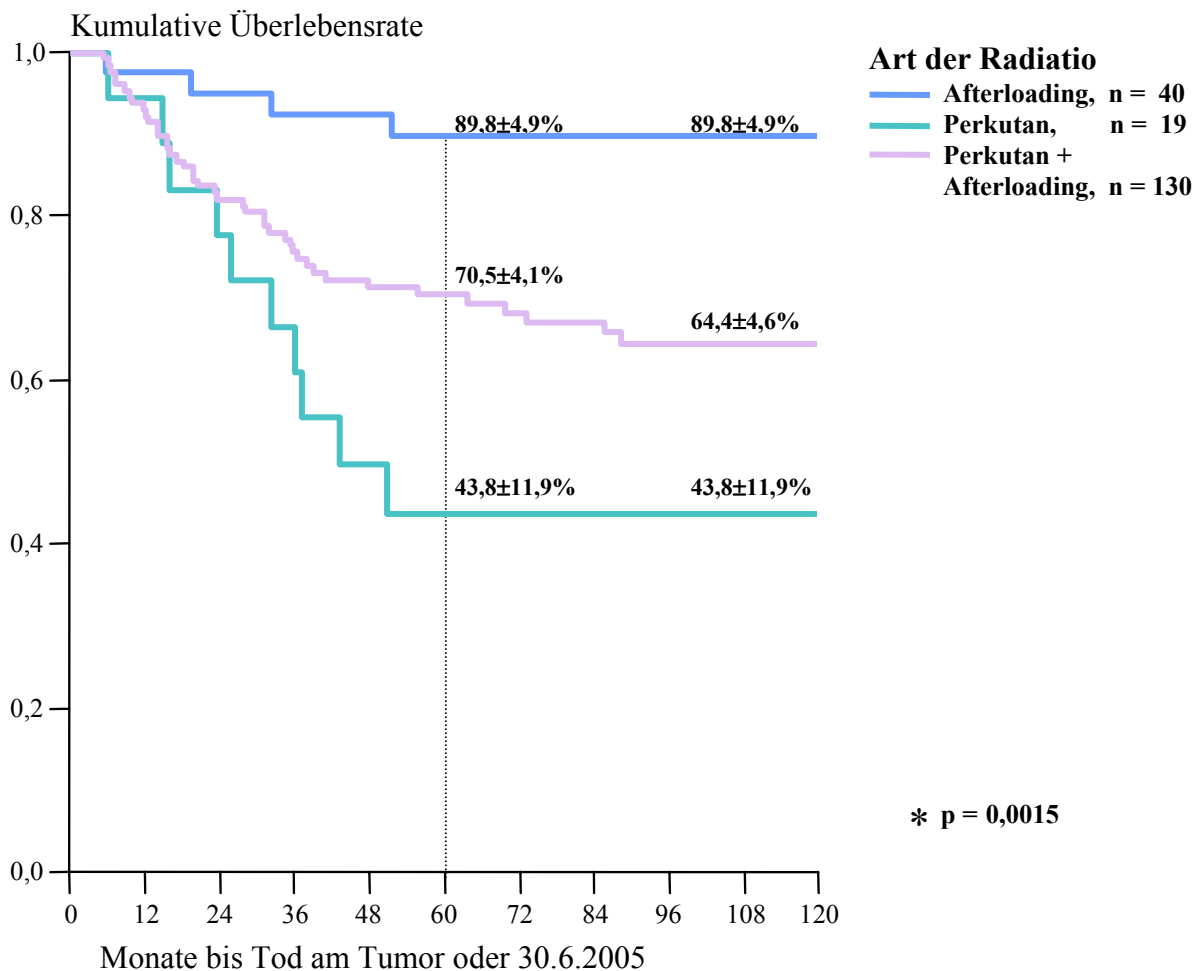


Abb. 26: Überlebensraten in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung

Tab. 17: FIGO-Stadien in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung

FIGO-Stadium	Perkutan		Perkutan + Afterloading		Afterloading	
	No.	%	No.	%	No.	%
I	5	25,0	71	53,8	37	92,5
II	11	55,0	54	40,9	3	7,5
III	2	10,0	6	4,5	0	0
IV	2	10,0	1	0,8	0	0

Des Weiteren wurde der Einfluss der Art der Bestrahlung auf die Überlebensraten für die am häufigsten vertretenen FIGO-Stadien untersucht. Abb. 27 zeigt die Zusammenhänge für das Stadium IB. Wie auch in den Kurven für das gesamte Patientengut schneiden Patientinnen, die nur eine Brachytherapie erhielten, besser ab. Ein Unterschied zwischen ausschließlich perkutan bestrahlten Patientinnen und solchen, die eine kombinierte Radiatio erhalten hatten, besteht im FIGO-Stadium IB nicht ($p=0,0823$). Es lässt sich jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied in der Subgruppenanalyse für den Vergleich der alleinigen Afterloadingtherapie mit der kombinierten Bestrahlung feststellen ($p=0,0255$). Die 5-JÜR liegen bei 93,6% und bei 77,4%. Seltener sind ausschließlich perkutan bestrahlte Patientinnen im FIGO-Stadium IB nachweisbar. Ihre 5-JÜR beträgt 75,0%.

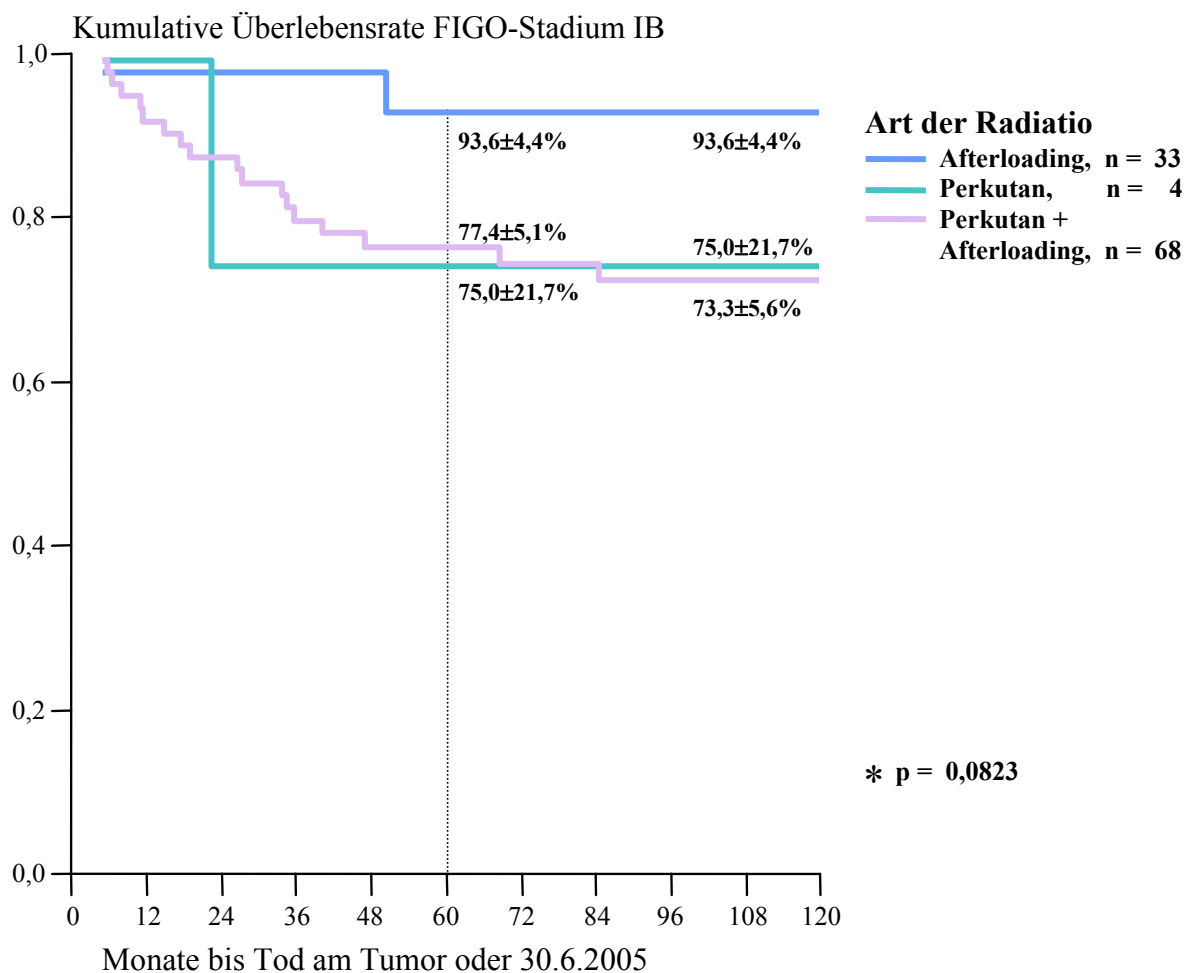


Abb. 27: Überlebensraten des FIGO-Stadiums IB in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung

Für das FIGO-Stadium IIB lassen sich insgesamt deutlich niedrigere Werte der 5-JÜR feststellen. Die meisten Patientinnen des Stadiums IIB sind kombiniert perkutan und mittels Brachytherapie bestrahlt worden. Ihre 5-JÜR liegen bei 65,1%. Ausschließlich perkutan

bestrahlte Patientinnen zeigen eine 5-JÜR von 46,9% (s. Abb. 28). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,0713$). Die beiden Patientinnen der Afterloadinggruppe verstarben am Tumorleiden.

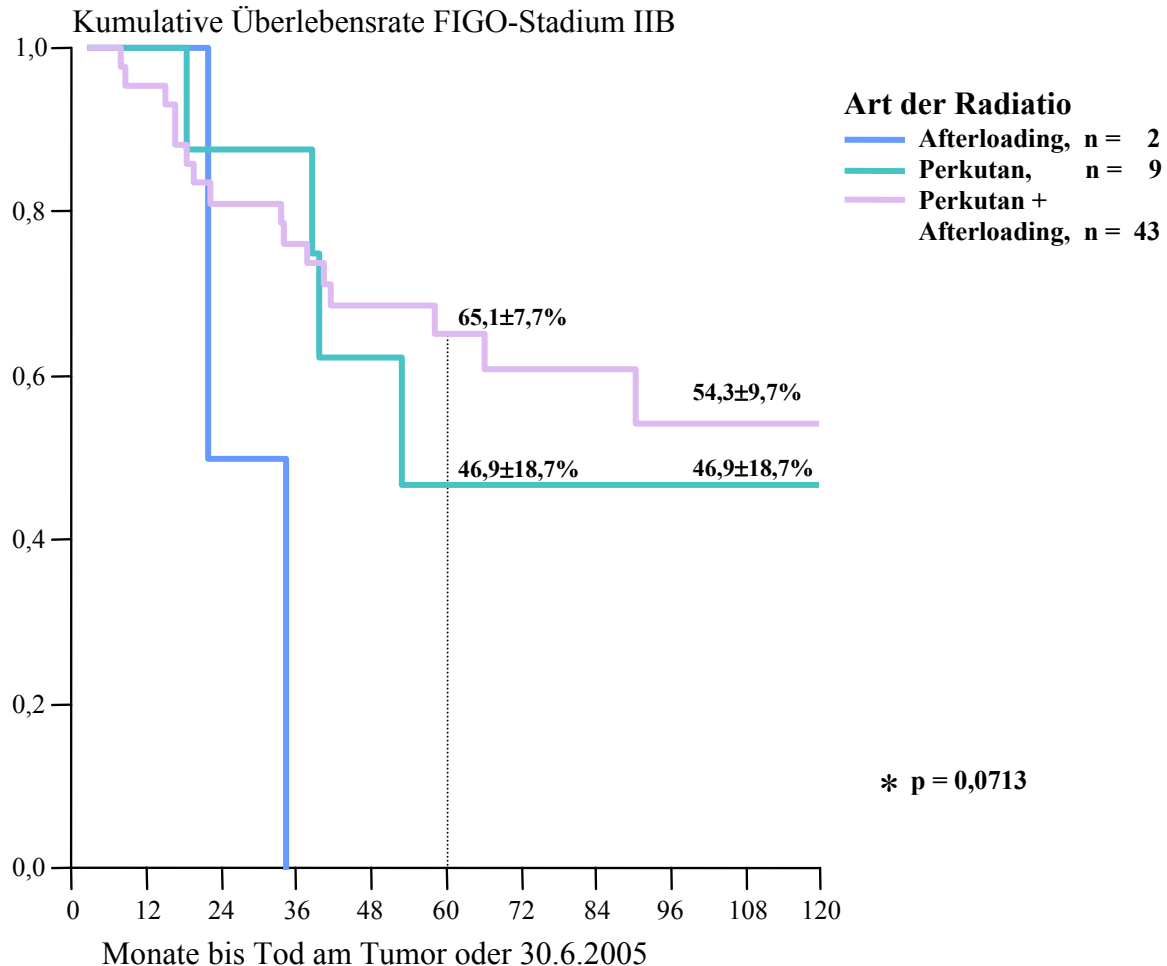


Abb. 28: Überlebensraten des FIGO-Stadiums IIB in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung

Mittels der multifaktoriellen Regressionsanalyse nach Cox wurde der Einfluss mehrerer Faktoren auf das Überleben geprüft, die sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant herausgestellt hatten. Untersucht wurden die Faktoren Alter, FIGO-Stadium, Lymphknotenbefall, Operationsmethode und Art der Radiatio. Einen unabhängigen Einfluss für das Auftreten des Todes wurde für das Alter, das FIGO-Stadium und den Lymphknotenbefall festgestellt (s. Tab. 18). Patientinnen, die älter als 60 Jahre bei Diagnosestellung waren, haben ein 2,3fach erhöhtes Risiko zu sterben. Gleiches gilt für ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium ($\text{Exp } \beta=2,292$). Betrachtet man die tumorbedingten Todesfälle, so zeigte nur noch das FIGO-Stadium einen statistisch signifikanten Einfluss. Ein Stadium II führt zu einem 2,7fach erhöhten Risiko für das Ereignis Tod am Tumor. Der in der univariaten Analyse beobachtete

statistisch signifikante Unterschied der Operationsmethode und der Art der Bestrahlung konnte in der multifaktoriellen Analyse nicht bestätigt werden.

Tab. 18: Cox-Regressionsanalyse für die Kennungen Tod und Tod am Tumor

Cox-Regressionsanalyse für die Kennung Tod					
	Merkmal	Teilung	P	Exp (β)	Vertrauensbereich
	Alter	<60, \geq 60	0,003	2,326	1,34-4,03
	FIGO-Stadium	Stadium I, Stadium II	0,002	2,292	1,34-3,92
	Lymphknotenbefall	Ja, Nein	0,010	2,012	1,18-3,43
Cox-Regressionsanalyse für die Kennung Tod am Tumor					
	FIGO-Stadium	Stadium I, Stadium II	0,001	2,690	1,49-4,85

5.2.9 Rezidivbedingte Überlebensraten

Das Auftreten eines Rezidivs verändert die Überlebenswahrscheinlichkeit drastisch. Die folgende Kurve bezieht alle Patientinnen ein, auch die nachweislich nicht am Tumor verstorbenen (s. Abb. 29). Tritt ein Rezidiv auf, so beträgt die 5-JÜR nur 14,5%, ohne das Auftreten eines Rezidivs 95,2%. Nach 111 Monaten leben jeweils noch 4,1% und 87,8% ($p=0,000$).

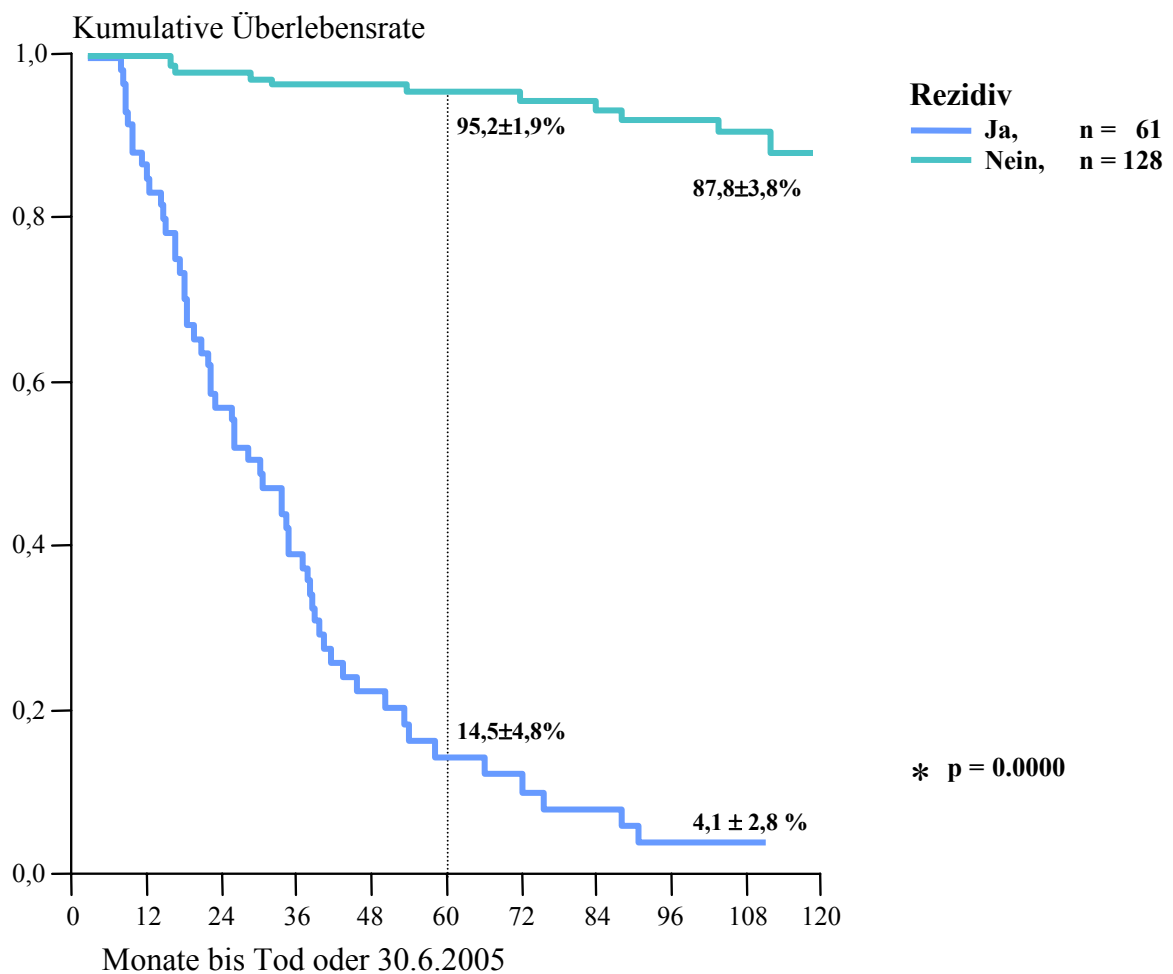


Abb. 29: Rezidivbedingte Überlebensraten

5.3 Rezidive

5.3.1 Klassifikation und Verteilung

Die folgenden Diagramme und Kurven beziehen sich ebenso wie die Überlebenskurven der tumorbedingten Todesfälle auf 189 Patientinnen, da bei drei Patientinnen weder die Todesursache noch das Vorliegen eines Rezidivs sicher festgestellt werden konnte. Sie wurden deshalb von den nachfolgenden Untersuchungen ausgeschlossen. Eine Patientin verzog und verstarb 10 Monate später, eine weitere Patientin verstarb 18 Monate nach Diagnosestellung und die betreuenden Ärzte hatten keinen weiteren Kontakt vor ihrem Tod gehabt. Eine Patientin war Asylbewerberin und wurde drei Jahre nach Operation in ihr Heimatland zurückgeschickt. Vier Patientinnen verstarben ohne Zweifel am fortgeschrittenen Tumorleiden, allerdings konnten keine genauen Angaben zur Lokalisation eines vorangegangenen Rezidivs erhoben werden. Bei ihnen wurde eine intraperitoneale Metastasierung angenommen.

Im Mittelwert traten Rezidive nach 21 Monaten auf, der Median liegt bei 16 Monaten. 90% aller Rezidive wurden innerhalb der ersten 47 Monate nach erfolgter Operation diagnostiziert. Insgesamt trat bei 61 Patientinnen (33,5%) im Verlauf dieser Untersuchung ein Rezidiv auf. Lokalrezidive waren mit 21,4% am häufigsten vertreten, gefolgt von Fernmetastasen mit 20,9% (vgl. Abb. 30). Die ausführliche Diagnostik bei Rezidivverdacht zeigte bei 20 Patientinnen zeitgleich ein Lokalrezidiv und Fernmetastasen. So ergeben sich Prozentzahlen von mehr als den genannten 33,5%.

Die Lokalrezidive können weiter unterteilt werden in Beckenwandrezidive und zentrale Rezidive. Erstere traten am häufigsten auf (bei 75,6%), ein zentrales Rezidiv hingegen nur bei 14,6%. Bei 4 Patientinnen (9,8%) war die Lokalisation nicht angegeben. Die Verteilung der hämatogenen Metastasen ist in Abbildung 28 dargestellt. Bei 13 Patientinnen (32,5%) wurden multiple Metastasen gefunden. Eine intraperitoneale Tumoraussaat zeigte sich bei 9 Patientinnen (22,5%). Seltener konnten Knochen- (17,5%), Leber- (10,0%) und Lungenmetastasen (7,5%) diagnostiziert werden.

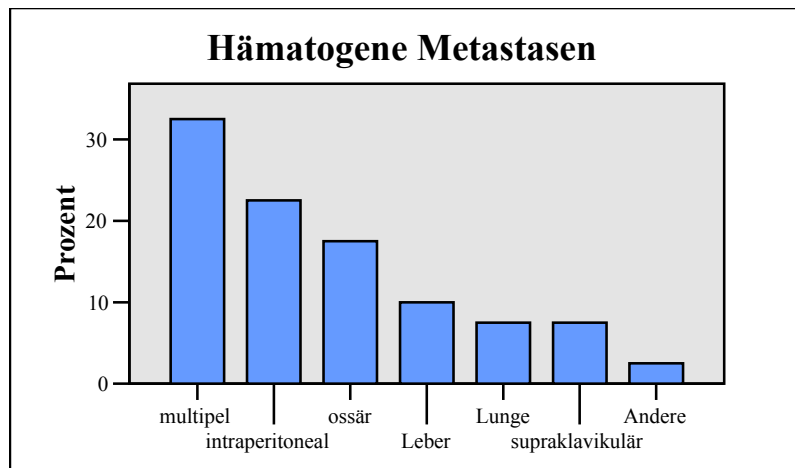


Abb. 30: Verteilung hämatogener Metastasen bei 40 Patientinnen

5.3.2 Allgemeine Rezidivraten

Die allgemeine Rezidivrate ist in Abbildung 31 dargestellt. Nach 5 Jahren war bei 32,0% der Patientinnen ein Rezidiv aufgetreten. Die Kurve verändert sich danach kaum, da die meisten Rezidive während der ersten 4 Jahre auftreten. Nach 10 Jahren lag die Rezidivrate bei 33,5%.

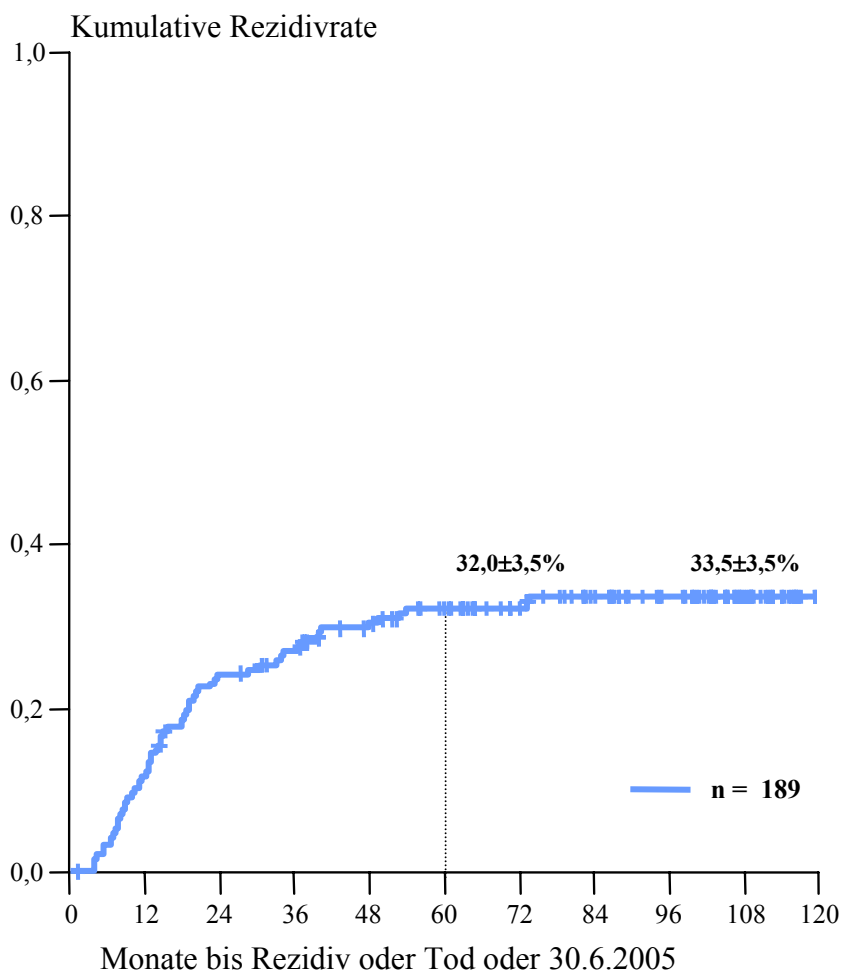


Abb. 31: Allgemeine Rezidivrate

5.3.3 Altersbedingte Rezidivraten

Analog zu den altersbedingten Überlebenskurven konnte kein schlechteres Abschneiden der jüngeren Patientinnen in Bezug auf die Rezidivraten festgestellt werden. Nach 5 Jahren war bei dieser Altersgruppe bei 25% ein Rezidiv aufgetreten (s. Tab. 19). Patientinnen, die bei Diagnosestellung älter als 60 Jahre waren, erkrankten häufiger an einem Rezidiv, bei ihnen liegt die Rezidivrate nach 5 Jahren bei 34,4%. Allerdings ist dieser Unterschied statistisch nicht signifikant ($p=0,8348$).

Tab. 19: Altersbedingte Rezidivraten

Altersklassen	Anzahl	5-JRR (%)	10-JRR (%)
< 36 Jahre	32	25,0 ± 7,7	28,7 ± 8,1
36-60 Jahre	114	33,3 ± 4,5	34,6 ± 4,6
> 60 Jahre	43	34,4 ± 7,6	34,4 ± 7,6

5.3.4 Rezidivraten in Abhängigkeit der Histologie

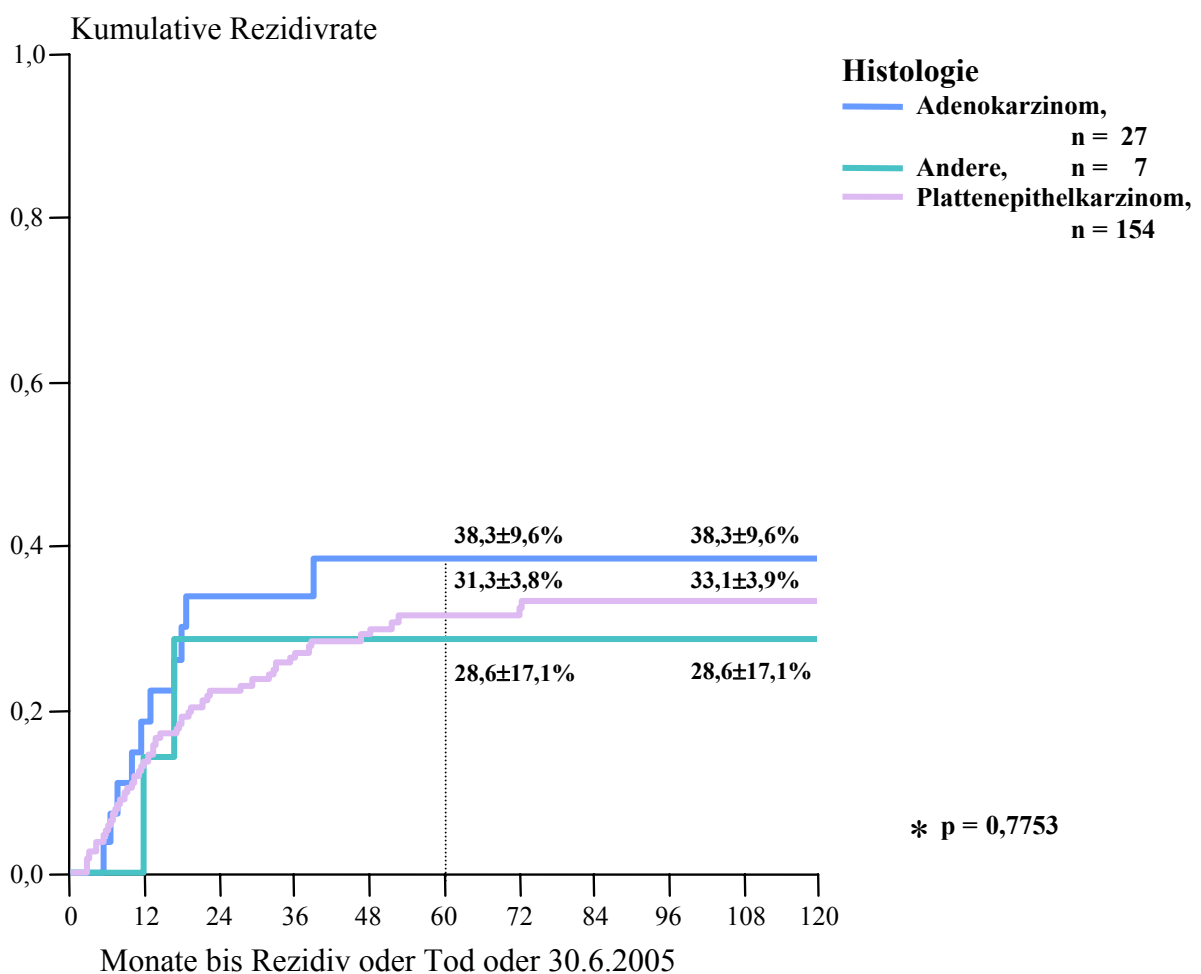


Abb. 32: Rezidivraten in Abhängigkeit der Histologie

154 Patientinnen konnten einem Plattenepithelkarzinom zugeordnet werden. Sie wiesen mit 31,3% nach 5 Jahren im Vergleich zu den Adenokarzinomen mit 38,3% eine günstigere Rezidivrate auf (s. Abb. 32). Dieser Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,7753$). 7 Patientinnen, bei denen ein anderer histologischer Tumor diagnostiziert wurde, zeigten eine Rezidivrate von 28,6%.

5.3.5 Gradingabhängige Rezidivraten

Tabelle 20 zeigt die Rezidivraten im Vergleich des Gradings. Zwischen den am häufigsten vertretenen Gruppen Grading 2 und 3 findet sich kein Unterschied, mit 32,6% und 32,5% sind ihre Rezidivraten nach fünf Jahren identisch. In den anderen Gruppen sind nur sehr wenige Patientinnen vertreten, so dass eine Aussage bezüglich der Rezidivraten nur bedingt möglich ist. Insgesamt findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,9524$).

Tab. 20: Gradingabhängige Rezidivraten

Grading	Anzahl	5-JRR (%)	10-JRR (%)
G 1	5	20,0 ± 17,9	
G 2	77	32,6 ± 5,5	34,5 ± 5,7
G 3	97	32,5 ± 4,8	32,5 ± 4,8
G 4	3	33,3 ± 27,2	
G x	7	28,6 ± 17,1	

5.3.6 Stadienabhängige Rezidivraten

Des Weiteren wurde untersucht, ob Rezidive oder Metastasen vermehrt bei fortgeschrittenen Tumorstadien vorkommen. Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ($p=0,000$), die in Abbildung 33 dargestellt sind.

Im FIGO-Stadium I trat nach fünf Jahren nur bei 20,2% der Patientinnen ein Rezidiv auf. Im Stadium II lag die Häufigkeit bereits bei 45,5%, während sie im Stadium III auf 62,5% anstieg. Die drei Patientinnen des Stadiums IV waren nach fünf Jahren alle verstorben. Die meisten Patientinnen konnten den FIGO-Stadien I und II zugeordnet werden konnten. Untersucht man die Signifikanzen separat nach Schichten, so zeigt sich auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,0004$).

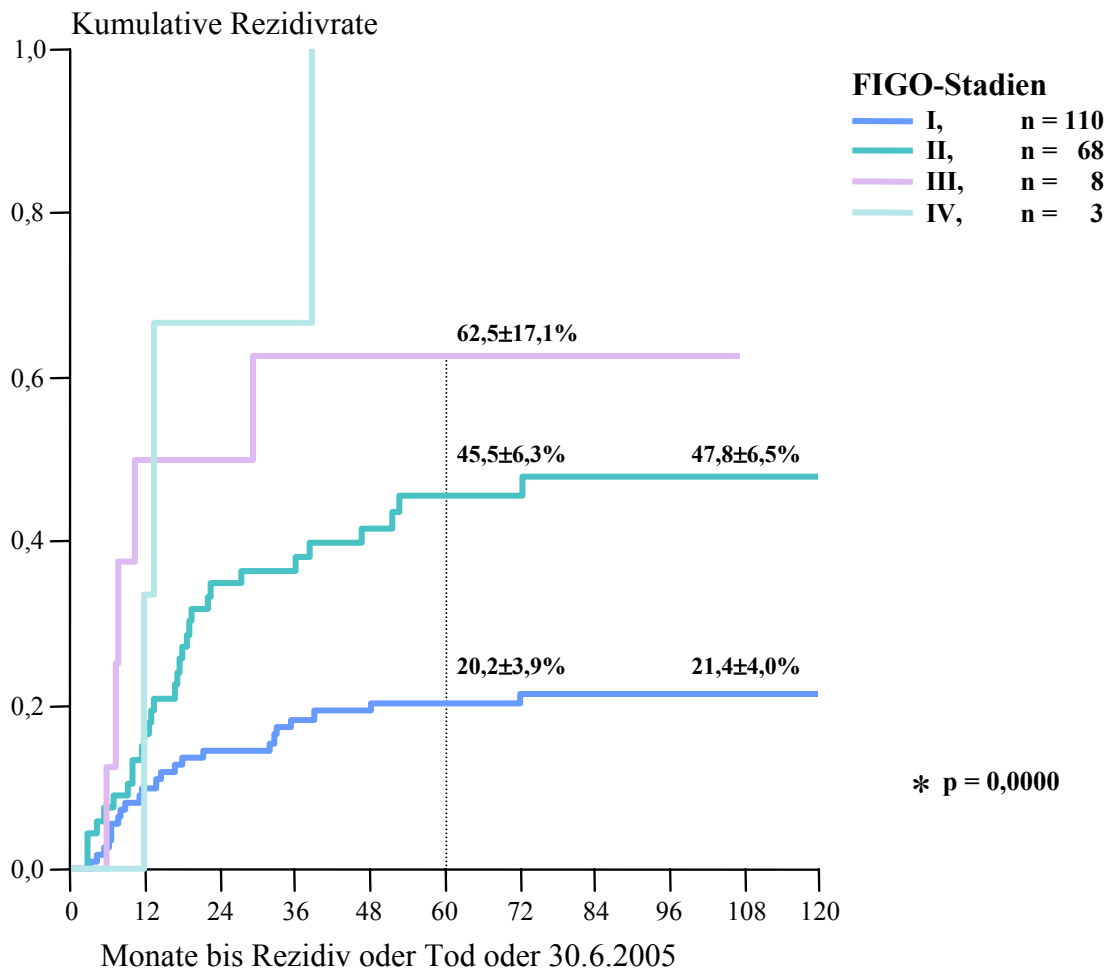


Abb. 33: Stadienabhängige Rezidivraten

5.3.7 Rezidivraten in Abhängigkeit des initialen Lymphknotenbefalls

Ein Befall der pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten geht mit einer statistisch signifikanten Erhöhung des Rezidivrisikos einher ($p=0,0037$). Fast die Hälfte aller nodal-positiver Patientinnen wies nach fünf Jahren einen Rückfall auf. Waren die Lymphknoten bei der initialen Untersuchung tumorfrei, betrug die Rezidivrate nach fünf Jahren nur 24,2% (s. Abb. 34). Tab. 21 zeigt die Rate distaler Metastasen in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls.

Tab. 21: Rate distaler Metastasen in Abhängigkeit des initialen Lymphknotenbefalls

Lymphknotenbefall	Anzahl	5-JRR (%)	10-JRR (%)
Ja	58	35,3 ± 7,0	38,2 ± 7,1
Nein	118	16,3 ± 3,5	17,6 ± 3,7
Keine Angabe	13	17,5 ± 11,3	17,5 ± 11,3

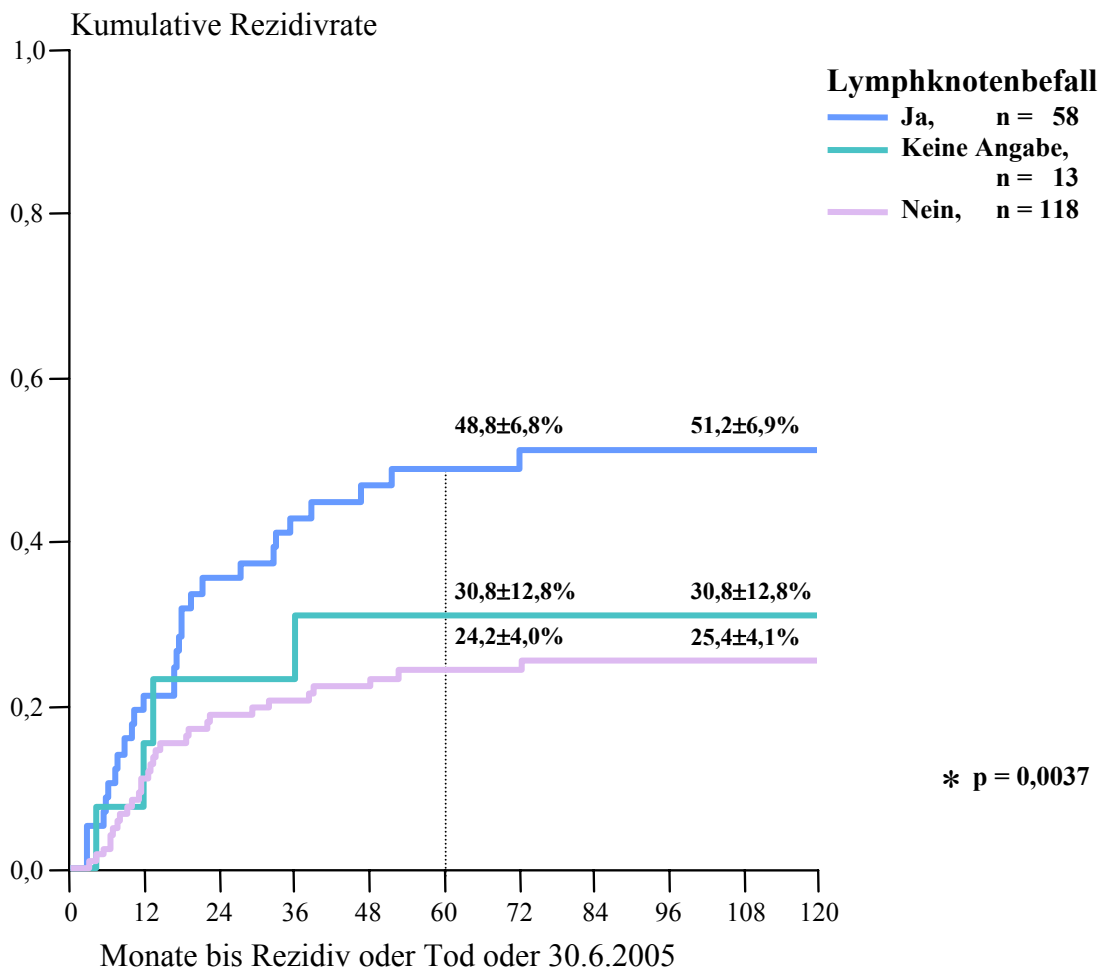


Abb. 34: Rezidivraten in Abhängigkeit des initialen Lymphknotenbefalls

Bei zehn Patientinnen waren fünf oder mehr Lymphknoten befallen gewesen, sie schnitten durchschnittlich schlechter ab als Patientinnen mit weniger ausgedehntem Lymphknotenstatus. Ihre Rezidivraten betragen nach fünf Jahren 76,0% versus 43,6% (s. Tab. 22). Untersucht man die beiden Gruppen separat auf Signifikanz, so findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,1874$). Betrachtet man nur das Auftreten von Fernmetastasen, so zeigt sich dieser Unterschied stärker (s. Abb. 35), doch auch hier ist bei Untersuchung der Schichten (< 5 Lymphknoten oder ≥ 5 positive Lymphknoten) keine Signifikanz feststellbar ($p=0,0663$).

Tab. 22: Rezidivraten in Abhängigkeit der Anzahl befallener Lymphknoten

Lymphknotenbefall	Anzahl	5-JRR (%)	10-JRR (%)
< 5 Lymphknoten	48	$43,6 \pm 7,4$	$46,4 \pm 7,5$
≥ 5 Lymphknoten	10	$76,0 \pm 14,5$	$76,0 \pm 14,5$
Kein Befall	118	$24,4 \pm 4,0$	$25,4 \pm 4,1$

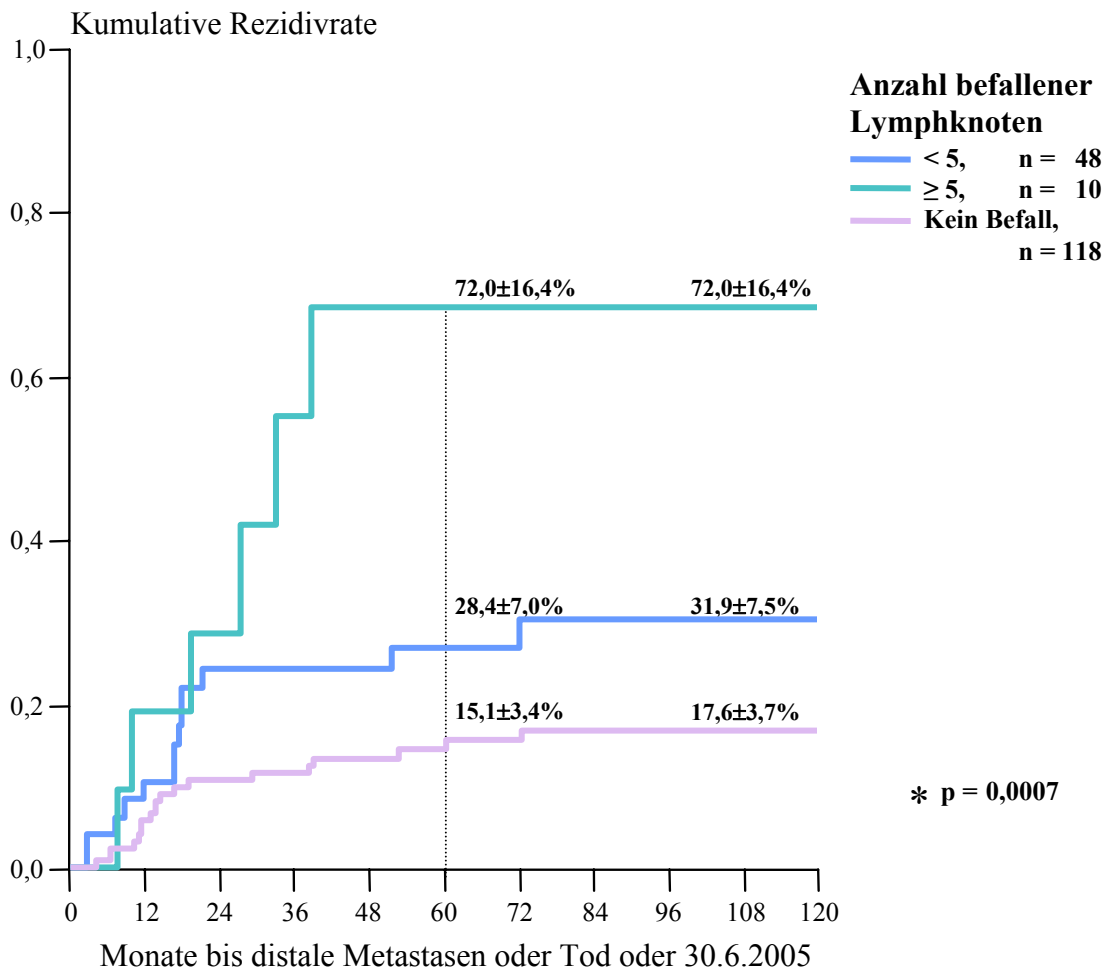


Abb. 35: Rezidivraten in Abhängigkeit der Anzahl befallener Lymphknoten

5.3.8 Rezidivraten in Abhängigkeit der Operationsmethode

Die Rezidivraten der verschiedenen Operationsmethoden sind aus Abbildung 36 ersichtlich. Es zeigt sich ein deutlich schlechteres Abschneiden der exenterativ operierten Patientinnen. Bei Wertheim-Patientinnen liegt die Rezidivrate bei 32,8%. Etwas seltener kommt ein Rückfall in der LAVRH-Gruppe vor, hier ergibt sich eine Rate von 24,5%, in der Gruppe andere Hysterektomie von 27,8%. Vergleicht man die letzten drei genannten Gruppen, stellt sich kein statistisch signifikanter Unterschied heraus, wohl aber im Vergleich zur Exenteration ($p=0,0000$). Wird nur die Rate lokoregionärer Rezidive betrachtet, so findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied der einzelnen Operationsmethoden ($p=0,3610$). Bei den exenterativ behandelten Patientinnen wurden also am häufigsten distale Metastasen festgestellt (s. Tab. 23).

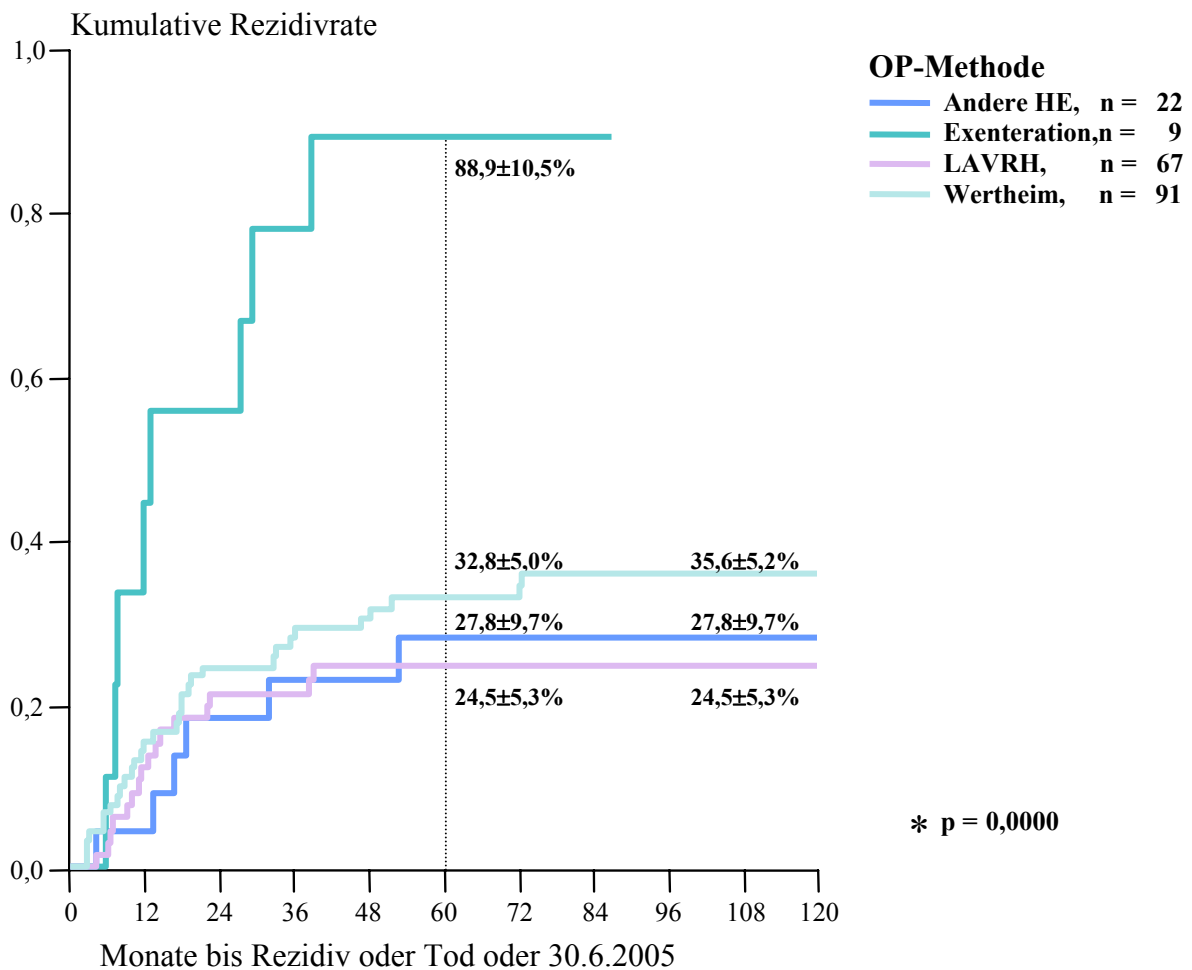


Abb. 36: Rezidivraten in Abhängigkeit der Operationsmethode

Tab. 23: Rate lokoregionärer Rezidive in Abhängigkeit der Operationsmethode

Operationsmethode	Anzahl	5-JRR (%)	10-JRR (%)
LAVRH	67	17,0 ± 4,7	17,0 ± 4,7
Wertheim	91	26,1 ± 4,8	26,1 ± 4,8
Andere Hysterektomie	22	22,7 ± 8,9	22,7 ± 8,9
Exenteration	9	36,5 ± 16,9	

In der Wertheim-Gruppe war die Anzahl nodal-positiver Patientinnen signifikant höher. Aus diesem Grund wurde untersucht, wie sich die Rezidivhäufigkeiten in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls auf die einzelnen Operationsmethoden verteilen. Bei mittels Wertheim operierten Patientinnen entwickelten 30 ein Rezidiv, davon waren 64,5% nodal-positiv. In der laparoskopisch operierten Gruppe ist es genau umgekehrt. Hier trat ein Rezidiv häufiger bei nodal-negativen Patientinnen auf (s. Tab. 24).

Tab. 24: Rezidivhäufigkeiten in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls und der Operationsmethode

	Rezidiv ja		Rezidiv nein	
	No.	%	No.	%
LAVRH				
Lk-Befall	2	12,5	12	23,5
Kein Lk-Befall	14	87,5	39	76,5
Wertheim				
Lk-Befall	20	64,5	15	25,0
Kein Lk-Befall	10	32,3	43	71,7

5.3.9 Rezidivraten in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung

Die Rezidivkurven zeigen einen signifikanten Unterschied, wenn man die Art der Bestrahlung betrachtet ($p=0,0020$). Patientinnen, die nur eine Brachytherapie erhielten, litten seltener an einem Rezidiv (15,3%). Bei Patientinnen, die kombiniert perkutan und mittels Afterloading bestrahlt worden waren, trat nach fünf Jahren bei 33,1% ein Rezidiv auf, ausschließlich perkutan bestrahlte Patientinnen hatten mit 61,1% die schlechteste Rezidivrate (s. Abb. 37).

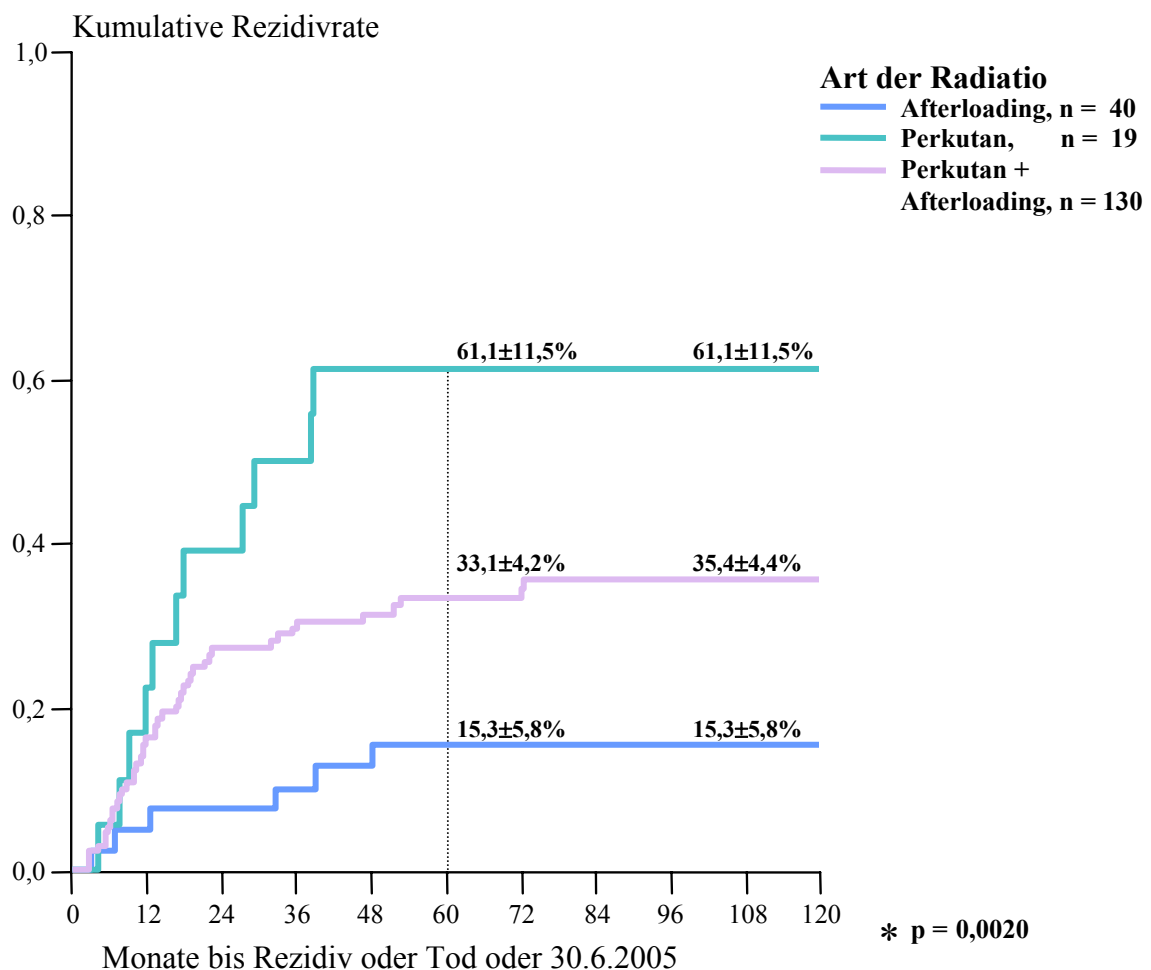


Abb. 37: Rezidivraten in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung

Tab. 25 zeigt den Einfluss der Art der Bestrahlung in den am häufigsten vertretenen FIGO-Stadien IB und IIB. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Bestrahlungsmethoden für das Stadium IB ($p=0,2410$). Mit 12,5% treten Rezidive seltener in der Afterloading-Gruppe auf. Im Stadium IIB lässt sich ein deutlicher Unterschied feststellen. Perkutan behandelte Patientinnen weisen zu 62,5% ein Rezidiv auf, kombiniert bestrahlte Patientinnen zu 42,4% ($p=0,0028$).

Tab. 25: Rezidivraten der FIGO-Stadien IB und IIB in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung

Art der Radiatio	FIGO-Stadium	Anzahl	5-JRR (%)	10-JRR (%)
Afterloading	IB	33	$12,5 \pm 5,9$	$12,5 \pm 5,9$
Perkutan	IB	4	$25,0 \pm 21,7$	$25,0 \pm 21,7$
Perkutan + Afterloading	IB	68	$25,3 \pm 5,3$	$27,2 \pm 5,5$
Afterloading	IIB	2	0	
Perkutan	IIB	9	$62,5 \pm 17,1$	$62,5 \pm 17,1$
Perkutan + Afterloading	IIB	43	$42,4 \pm 8,0$	$42,4 \pm 8,0$

Ebenso wie für die Überlebensraten wurde der Einfluss mehrerer Faktoren auf die Rezidivraten in der multifaktoriellen Cox-Regressionsanalyse untersucht. Das FIGO-Stadium II ist mit einem 2,1fach erhöhten Risiko für das Auftreten eines Rezidivs verbunden, ein Lymphknotenbefall mit einem 1,8fach erhöhten Risiko. Ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium erhöht das Risiko für ein Lokalrezidiv um den Faktor 2,7. Ein Einfluss des initialen Lymphknotenbefalls ließ sich nur für distale Metastasen und nicht für das Auftreten eines Lokalrezidivs feststellen (s. Tab. 27). Bei Patientinnen mit positiven Lymphknoten werden 2,4fach häufiger Fernmetastasen diagnostiziert. Keinen Einfluss zeigten die Art der Bestrahlung und die Operationsmethode.

Tab. 27: Cox-Regressionsanalyse für die Kennungen Rezidiv, Lokalrezidiv und distale Metastasen

Cox-Regressionsanalyse für die Kennung Rezidiv					
	Merkmal	Teilung	P	Exp (β)	Vertrauensbereich
	FIGO-Stadium	Stadium I, Stadium II	0,002	2,107	1,19-3,72
	Lymphknotenbefall	Ja, Nein	0,034	1,841	1,05-3,24
Cox-Regressionsanalyse für die Kennung Lokalrezidiv					
	FIGO-Stadium	Stadium I, Stadium II	0,004	2,696	1,37-5,31
Cox-Regressionsanalyse für die Kennung distale Metastasen					
	Lymphknotenbefall	Ja, Nein	0,011	2,395	1,22-4,70

5.4 Nebenwirkungen und Spätfolgen

5.4.1 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Nebenwirkungen sind per definitionem diejenigen Beschwerden, die während der Bestrahlung und innerhalb von 90 Tagen nach Beendigung der Radiatio auftreten und in einem ursächlichen Zusammenhang mit dieser stehen (Seegenschmiedt und Zimmermann 2000). Aus Tabelle 28 ist ersichtlich, dass es bei 161 Patientinnen (83,9%) zu Nebenwirkungen kam. Es handelt sich hier zum überwiegenden Teil um Nebenwirkungen Grad 1. Bei 18 Patientinnen (9,4%) fanden sich in den Akten keine Angaben zu akuten Strahlenreaktionen.

Tab. 28: Häufigkeit von Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei 192 Patientinnen

Nebenwirkungen	Häufigkeit	Prozent
Ja	161	83,9
Nein	13	6,8
Keine Angaben	18	9,4
Gesamt	192	100,0

Abbildung 38 fasst die häufigsten Nebenwirkungen zusammen. Es ist erkennbar, dass Darm und Haut die empfindlichsten Organsysteme darstellen. 85 Patientinnen (48,9%) klagten über Durchfall. Ein Erythem wiesen 45,4%, eine Epitheliolyse im Bereich der Vulva 24,7% auf. Bei 35 Patientinnen (20,1%) kam es zu einer Infektion der ableitenden Harnwege. Seltener traten Müdigkeit, Übelkeit oder Absonderungen aus der Scheide auf.

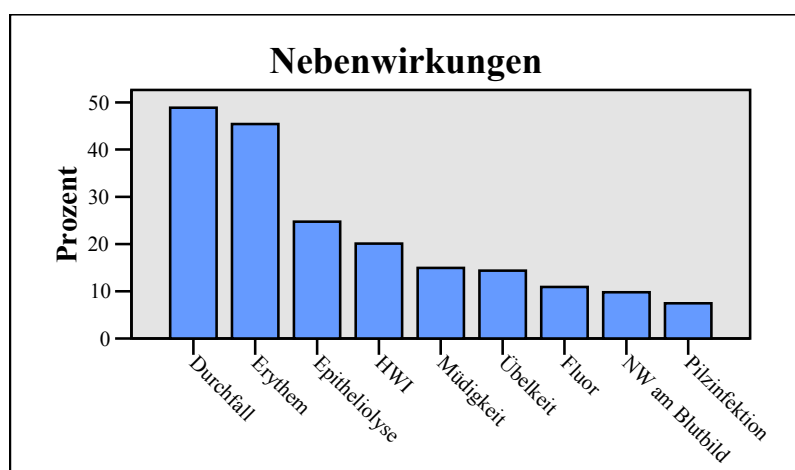


Abb. 38: Verteilung der häufigsten Nebenwirkungen bei 174 Patientinnen (kumulativ Grad 1-4)

Akute Strahlenreaktionen an der Haut lassen sich in verschiedene Schweregrade einteilen. Die WHO empfiehlt folgende Klassifikation: Eine geringe Reaktion (Grad 1) entspricht einem

Erythem, eine mäßige Reaktion (Grad 2) einer trockenen Desquamation mit Blasenbildung und Juckreiz. Ausgeprägte Nebenwirkungen (Grad 3) sind eine feuchte Desquamation oder Ulzerationen. Eine exfoliative Dermatitis und nekrotische Veränderungen, die einen chirurgischen Eingriff erforderlich machen, sollen Grad 4 zugeordnet werden (Budach und Zimmermann 2000). In dieser Studie trat bei insgesamt 79 Patientinnen ein Erythem auf. Bei 67,1% war dieses Erythem nur gering ausgeprägt, starke Reaktionen kamen nur bei 5,1% vor (s. Abb. 39).

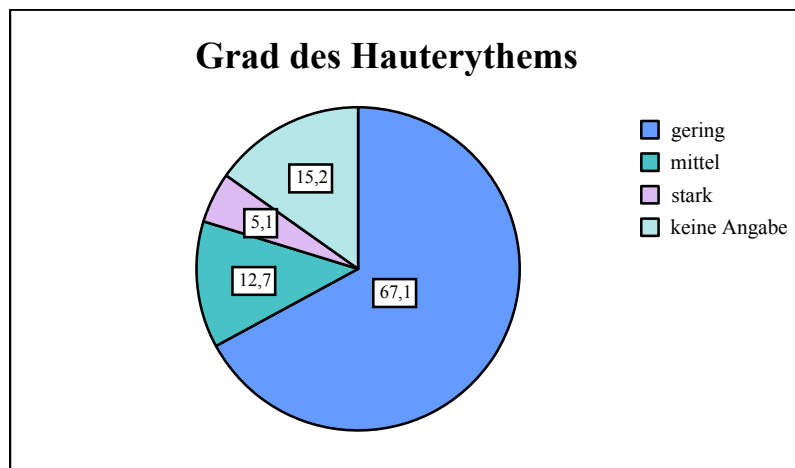


Abb. 39: Grad des Hauterythems bei 79 Patientinnen (%-Angaben)

An der Vagina kam es häufig im Rahmen der Bestrahlung zu Veränderungen. Eine Epitheliolyse konnte bei 24,7% der Patientinnen diagnostiziert werden (s. Abb. 40). Seltener kam es zu Ausfluss aus der Scheide (10,9%) oder zu einer Infektion mit Candida-Arten (7,5%).

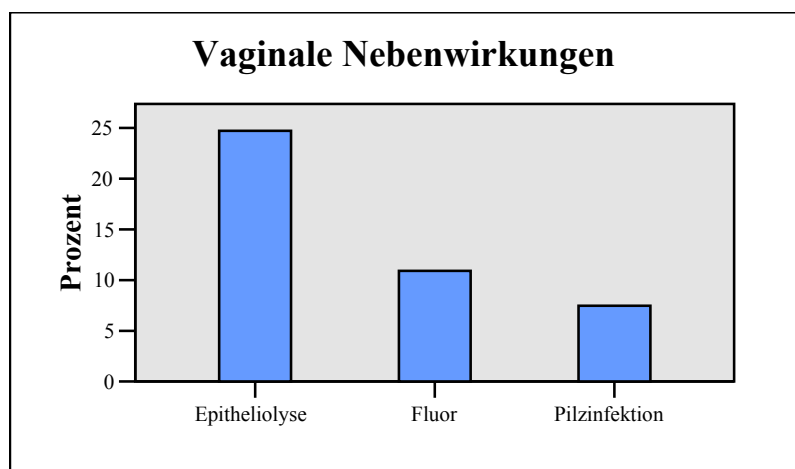


Abb. 40: Nebenwirkungen an der Vagina bei 174 Patientinnen

Bei vielen Patientinnen traten insbesondere in Kombination mit einer Chemotherapie Übelkeit (14,4%), Erbrechen (5,7%) und Fieber (4,6%) auf. 26 Patientinnen (14,9%) klagten über unspezifische Symptome wie Müdigkeit (vgl. Abb. 41). Ein Lymphödem der Beine fand sich bereits zu diesem frühen Zeitpunkt bei 4 Patientinnen (2,3%).

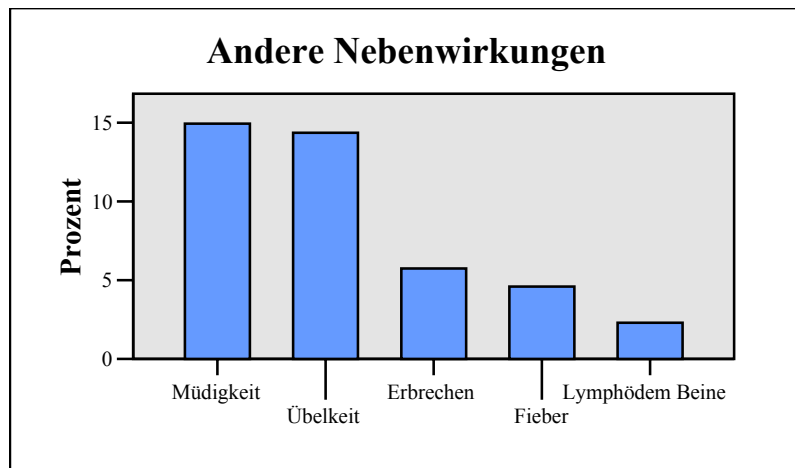


Abb. 41: Andere akute Nebenwirkungen bei 174 Patientinnen

Bei 51,0% traten unter der Therapie Harnabflussstörungen auf, die im Rahmen eines Isotopennephrogramms erfasst wurden. Im Allgemeinen wurde vor und nach Bestrahlung ein Isotopennephrogramm durchgeführt, um eine etwaige Einschränkung der Nierenfunktion und der ableitenden Harnwege erkennen zu können. Bei 18,2% wurden einseitige Störungen festgestellt, bei den verbleibenden 32,8% beidseitige Harnabflussstörungen.

Nebenwirkungen können nach der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt werden. Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen traten bei 10 Patientinnen (5,2%) auf. Bei vier Patientinnen konnte ein ausgeprägtes Erythem festgestellt werden. Jeweils einmal traten eine Blasen-Scheiden- und eine Blasen-Haut-Fistel auf. Bei einer Patientin konnte eine Darmstenose, bei einer weiteren eine Proktitis diagnostiziert werden. Eine Patientin litt an einer starken vaginalen Blutung. Bei einer Patientin musste die Bestrahlung frühzeitig abgebrochen werden, da sie eine pseudomembranöse Kolitis entwickelte und kurze Zeit später verstarb.

5.4.2 Spätfolgen der Strahlentherapie

Spätfolgen sind all diejenigen Symptome, die in einem Zusammenhang mit einer vorausgegangenen Bestrahlung stehen und nach einer Zeitdauer von 90 Tagen auftreten (Seegenschmiedt und Zimmermann 2000). Bei 143 Patientinnen (75,3%) wurden im Verlauf der

Nachsorgeuntersuchungen Spätfolgen festgestellt (s. Tab. 29). Auch hier handelt es sich zum überwiegenden Teil um Grad 1 Spätfolgen. Zwei Patientinnen mussten bei der Untersuchung der Spätfolgen ausgeschlossen werden, da sie bereits vor Ablauf von 90 Tage verstarben. Somit beziehen sich alle folgenden Diagramme und Tabellen auf 190 Patientinnen.

Tab. 29: Häufigkeit der Spätfolgen der Strahlentherapie bei 190 Patientinnen

Auftreten von Spätfolgen	Häufigkeit	Prozent
Ja	143	75,3
Nein	47	24,7
Gesamt	190	100,0

Häufigste Spätfolge waren Strahlenveränderungen der Vagina. Sie kamen bei insgesamt 50 Patientinnen vor (26,3%), gefolgt von Lymphödemen der Beine bei 45 Patientinnen (23,7%). Eine Scheidenatrophie konnte bei 15,3% diagnostiziert werden, ein Harnstau bei 13,7% und eine Harninkontinenz bei 13,2% (s. Abb. 42).

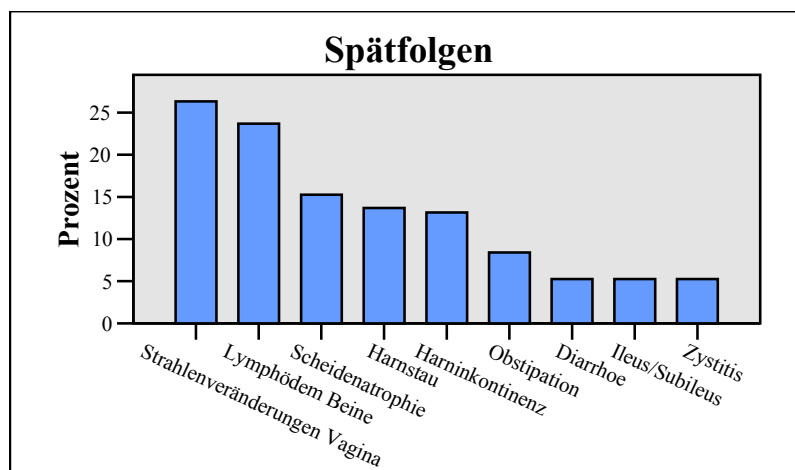


Abb. 42: Verteilung der häufigsten Spätfolgen bei 190 Patientinnen

Die einzelnen Organsysteme wurden getrennt auf das Auftreten von Spätfolgen untersucht. Generell war der Darm eher selten betroffen (s. Abb. 43). Am häufigsten trat eine Veränderung der Stuhlgewohnheiten im Sinne einer Obstipation (8,4%) oder Diarrhoe (5,3%) auf. Schwerwiegende Veränderungen wie ein akuter Darmverschluss konnten bei 10 Patientinnen (5,3%) diagnostiziert werden. Bei 4 Patientinnen war zeitgleich ein Rezidiv festgestellt worden. An einer Rektum-Scheiden-Fistel erkrankten 4 Patientinnen (2,1%). Bei ihnen war parallel ein ausgedehntes Tumorrezidiv mit Einbruch ins Rektum bekannt. War das Auftreten eines Rezidivs bekannt, wurde eine Fistel oder ein Ileus nicht als strahlenbedingte Spätfolge angesehen.

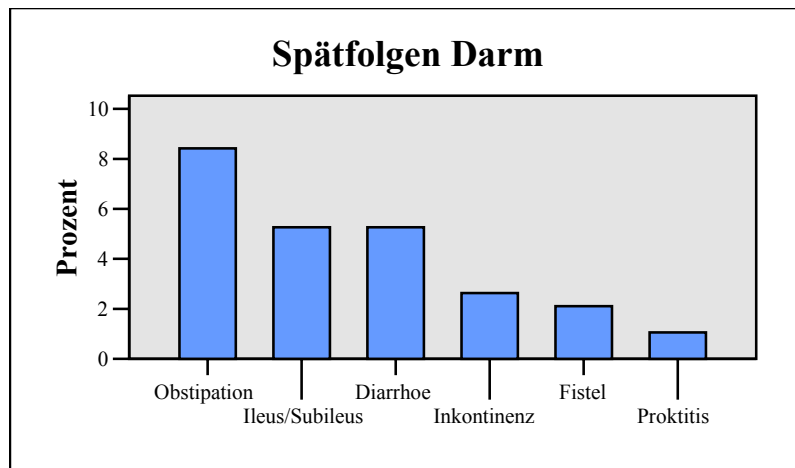


Abb. 43: Spätfolgen des Darms bei 190 Patientinnen

An Spätfolgen an der Blase traten vielfach ein Harnstau (13,7%) und eine Inkontinenz (13,2%) auf. Eine Zystitis kam bei 10 Patientinnen (5,3%) vor (s. Abb. 44). Seltene, aber schwerwiegende Spätfolgen wie eine Blasen-Scheiden-Fistel wurden bei drei Patientinnen (1,6%) festgestellt. Bei einer Patientin konnte zeitgleich ein Rezidiv diagnostiziert werden. An einer Schrumpfbhase erkrankte eine Patientin (0,5%).

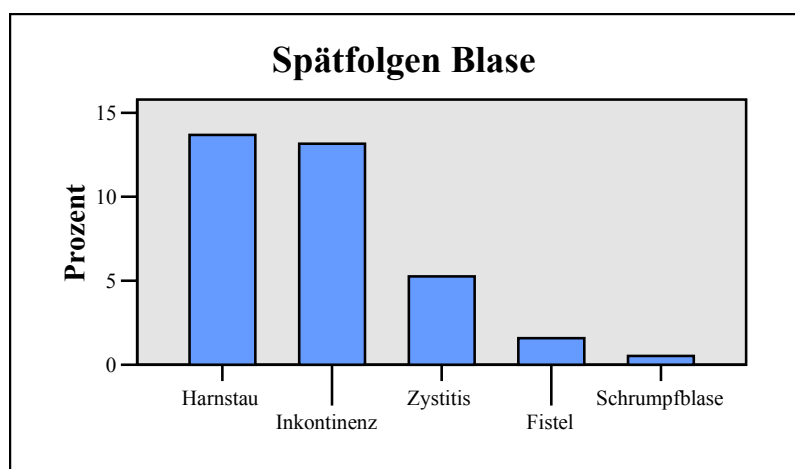
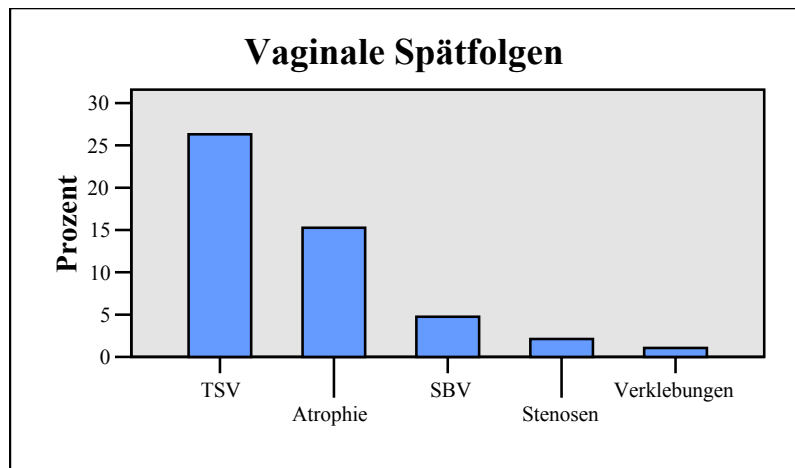


Abb. 44: Spätfolgen der Blase bei 190 Patientinnen

Abbildung 45 verdeutlicht die Verteilung der Spätfolgen der Vagina. Mit 26,3% überwiegen typische Strahlenveränderungen. Es folgt die Atrophie mit 15,3%. Schmerzen beim Verkehr wurden von 9 Patientinnen (4,7%) angegeben. Stenosen und Verklebungen traten sehr selten auf.



TSV=typ. Strahlenveränderungen SBV=Schmerzen beim Verkehr

Abb. 45: Spätfolgen der Vagina bei 190 Patientinnen

Über Sensibilitätsstörungen vorrangig im Bereich der unteren Extremität klagten 5,3%. 45 Patientinnen (23,7%) litten an einem Lymphödem der Beine. Es wurde untersucht, ob Lymphödem häufiger bei Patientinnen auftreten, denen eine große Anzahl Lymphknoten entnommen wurde. Bei Patientinnen mit Lymphödem wurden im Median 29 Lymphknoten exstirpiert, bei Patientinnen ohne Lymphödem nur 23.

Grad 3 oder 4 Spätfolgen laut RTOG traten bei insgesamt 8 Patientinnen (4,2%) auf. Fünf Patientinnen entwickelten einen operationsbedürftigen Ileus, zwei Patientinnen eine Blasen-Scheiden-Fistel und eine Patientin eine Schrumpfblass.

5.4.3 Nebenwirkungen und Spätfolgen in Abhängigkeit der Operationsmethode

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die unterschiedlichen Operationsmethoden in Bezug auf das Auftreten akuter oder chronischer Strahlenveränderungen unterscheiden. Hinsichtlich von Nebenwirkungen ergibt sich kein Unterschied (s. Tab. 30). 83,8% und 83,9% der LAVRH- bzw. Wertheim-Patientinnen zeigten akute Veränderungen. In der Gruppe der anderen Hysterektomie kam es nur bei 77,3% zu solchen Reaktionen ($p=0,786$).

Tab. 30: Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Operationsmethoden

Auftreten von Nebenwirkungen	LAVRH		Wertheim		Andere Hysterektomie	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Ja	57	83,8	78	83,9	17	77,3
Nein	6	8,8	5	5,4	2	9,1
Keine Angaben	5	7,4	10	10,8	3	13,6
Gesamt	68	100	93	100	22	100

Spätfolgen traten vermehrt bei mittels LAVRH operierten Patientinnen auf (vgl. Abb. 46). Sie konnten bei ihnen in 89,6% der Fälle diagnostiziert werden. Nach Wertheim operierte Patientinnen zeigten in 66,3%, mittels anderer Hysterektomie operierte Patientinnen zu 72,7% Spätfolgen. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,003$).

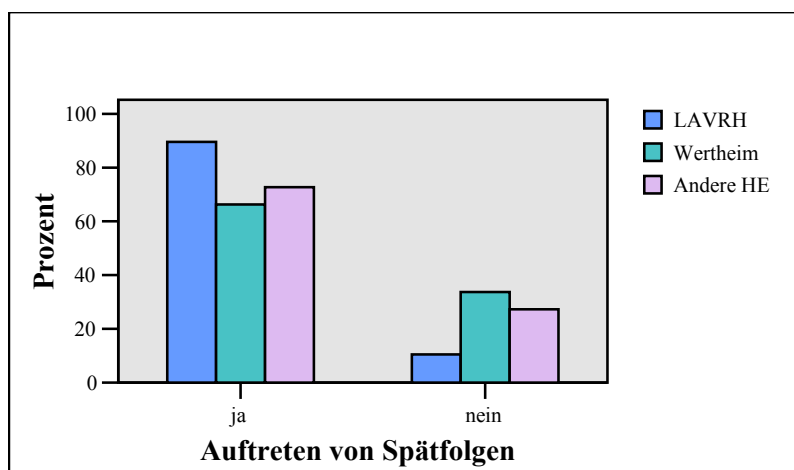


Abb. 46: Spätfolgen in Abhängigkeit der Operationsmethoden

Das Auftreten von Spätfolgen wurde nun getrennt für die verschiedenen Organsysteme Darm, Blase, Vagina und Andere untersucht. Unter dem Punkt Andere sind Veränderungen wie Lymphödeme der Beine, Sensibilitätsstörungen und Hautveränderungen zusammengefasst. Hier zeigte sich, dass Patientinnen der LAVRH-Gruppe in allen vier untersuchten Punkten deutlich schlechter abschneiden (s. Tab. 31). Statistisch signifikante Unterschiede ergeben sich für Spätfolgen der Blase ($p=0,000$), der Vagina ($p=0,005$) und für Andere ($p=0,038$).

Tab. 31: Spätfolgen in Abhängigkeit der Operationsmethoden

	LAVRH		Wertheim		Andere Hysterektomie	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Spätfolgen am Darm						
Ja	22	32,8	15	16,3	5	23,2
Nein	45	67,2	77	83,7	17	76,8
Spätfolgen an der Blase						
Ja	36	53,7	22	23,9	6	27,3
Nein	31	46,3	70	76,1	16	72,7
Spätfolgen an der Vagina						
Ja	43	64,2	37	40,2	8	36,4
Nein	24	35,8	55	59,8	14	63,6
Andere Spätfolgen						
Ja	34	50,7	29	31,5	7	31,8
Nein	33	49,3	63	68,5	15	68,2

Grad 3 oder 4 RTOG-Spätfolgen traten insgesamt bei acht Patientinnen auf. Fünf Patientinnen konnten der Wertheim-Gruppe zugeordnet werden, drei Patientinnen der LAVRH-Gruppe. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,074$).

Des Weiteren wurde untersucht, ob sich die einzelnen Operationsmethoden hinsichtlich der Ausführlichkeit der Tumornachsorge unterscheiden. Dazu wurde die Tumornachsorge in drei Gruppen eingeteilt: Sehr ausführlich wurde die Nachsorge bezeichnet, wenn sie die ersten zwei Jahre alle drei Monate, dann halbjährlich für drei Jahre und im Anschluss jährlich stattfand. Als ausführlich wurde die Nachsorge bezeichnet, wenn von dem vorliegenden Schema abgewichen wurde und Lücken in der Dokumentation vorlagen. Eine wenig ausführliche Nachsorge wurde festgelegt, wenn nur ein ausgefüllter Fragebogen des Hausarztes bekannt war, eventuell kombiniert mit einem aktuellen Lebensstatus des Meldeamtes. Es zeigte sich eine wesentlich ausführlichere Nachsorge bei laparoskopisch operierten Patientinnen (s. Tab. 32). Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,000$).

Tab. 32: Tumornachsorge in Abhängigkeit der Operationsmethoden

Tumornachsorge	LAVRH		Andere Operation	
	No.	%	No.	%
Sehr ausführlich	44	65,7	37	30,1
Ausführlich	22	32,8	58	47,2
Wenig ausführlich	1	1,5	28	22,8

5.4.4 Nebenwirkungen und Spätfolgen in Abhängigkeit der perkutanen Bestrahlungsdosis

Eine perkutane Bestrahlungsdosis von ≤ 45 Gy und eine Dosis bis 60 Gy unterscheiden sich hinsichtlich akuter Strahlenfolgen kaum, diese zeigten sich bei 86,5% bzw. 89,8% ($p=0,221$). Jedoch kam es bei allen Patientinnen, die mit einer Dosis von ≥ 60 Gy perkutan bestrahlt wurden, zum Auftreten von Nebenwirkungen (s. Tab. 33). Untersucht man die einzelnen Organsysteme getrennt, so sind vor allem die Blase und die Haut in der Gruppe der mit über 60 Gy bestrahlten Patientinnen betroffen (vgl. Abb. 47). Es lässt sich aber kein signifikanter Unterschied feststellen.

Tab. 33: Nebenwirkungen in Abhängigkeit der perkutanen Bestrahlungsdosis

Auftreten von Spätfolgen	≤ 45 Gy		45,5 – 59,5 Gy		≥ 60 Gy	
	No.	%	No.	%	No.	%
Ja	64	86,5	44	89,8	29	100
Nein	7	9,5	2	4,1	0	0
Nicht bekannt	3	4,1	3	6,1	0	

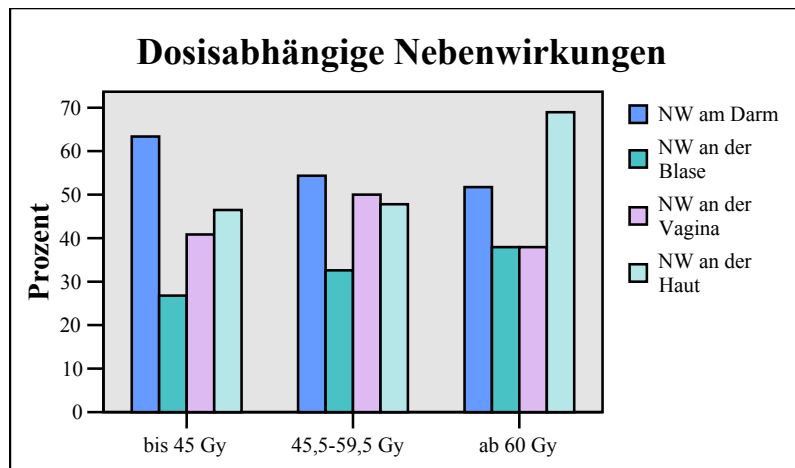


Abb. 47: Verteilung der Nebenwirkungen in Abhängigkeit der perkutanen Bestrahlungsdosis

Hinsichtlich der Spätfolgen ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede ($p=0,738$). Abbildung 48 verdeutlicht die Zusammenhänge. Untersucht man die einzelnen Organsysteme, wird sichtbar, dass in allen drei Gruppen die Spätfolgen annähernd identisch vertreten sind. Insbesondere ist bei Patientinnen mit der höchsten Bestrahlungsdosis kein vermehrtes Auftreten feststellbar.

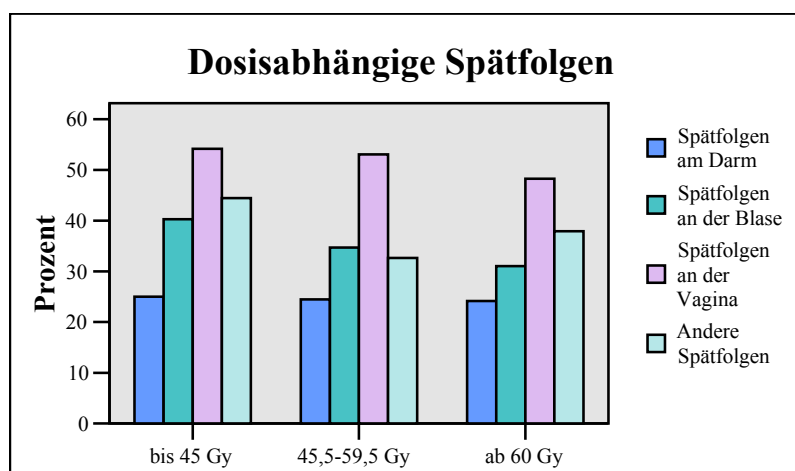


Abb. 48: Spätfolgen in Abhängigkeit der perkutanen Bestrahlungsdosis

Des Weiteren wurde geprüft, ob bei denjenigen Patientinnen gehäuft Spätfolgen auftraten, die eine höhere Belastung an den Risikoorganen Blase und Darm aufwiesen. Aus den Dosisangaben der perkutanen Bestrahlung konnten die Werte für Blase und Darm berechnet werden. Während der Brachytherapie war bei allen Patientinnen die Strahlenbelastung an Blase und Rektum mit Hilfe von vorher eingeführten Sonden gemessen worden. Es zeigte sich kein Unterschied im Hinblick auf das Vorliegen von Spätfolgen. Der Median der Blasenbelastung liegt bei 47 Gy für Patientinnen mit Spätfolgen und bei 49 Gy für Patientinnen ohne Spätfol-

gen (s. Abb. 49). Ebenso konnte kein vermehrtes Vorkommen von Spätfolgen am Darm bei Patientinnen mit erhöhter Strahlenbelastung des Rektums festgestellt werden (s. Abb. 50).

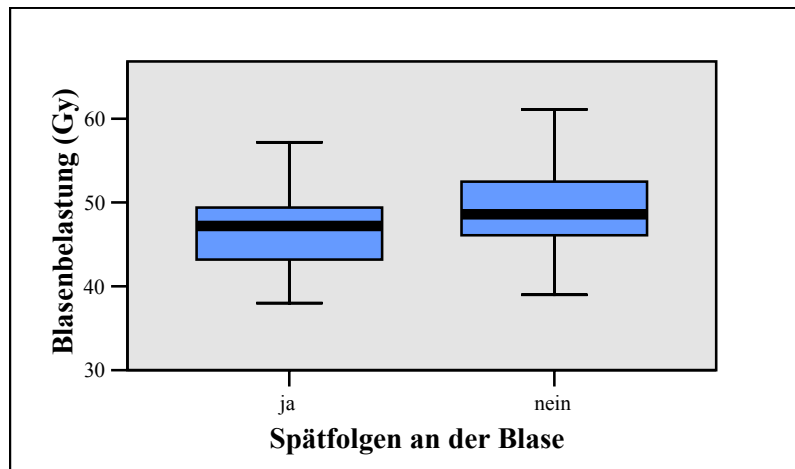


Abb 49: Spätfolgen der Blase in Abhängigkeit der Blasenbelastung

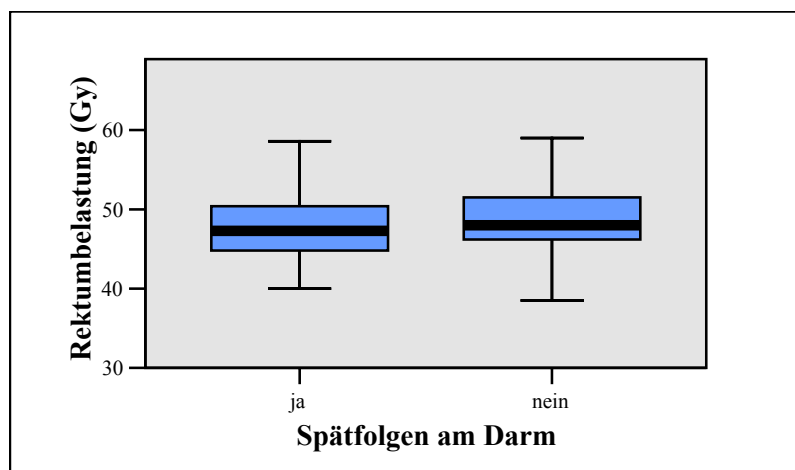


Abb 50: Spätfolgen des Darms in Abhängigkeit der Rektumbelastung

Auftreten von Zweittumoren

Insgesamt trat bei 9 Patientinnen (4,7%) ein primärer Zweittumor nach Behandlung des Zervixkarzinoms auf. Am häufigsten war das Mammakarzinom vertreten, es kam bei 4 Patientinnen vor gefolgt vom Nierenzellkarzinom bei 2 Patientinnen. Je eine Patientin wies ein Basaliom, ein Bronchialkarzinom und ein Magenkarzinom auf. Im Mittel wurde der Zweittumor 39 Monate (8 bis 110 Monate) nach Erstdiagnose des Zervixkarzinoms festgestellt.

VI Diskussion

Das Zervixkarzinom ist nach dem Mammakarzinom der zweithäufigste gynäkologische Tumor. Weltweit wird die Zahl der Neuerkrankungen auf 500 000 Fälle pro Jahr geschätzt (Fischer et al. 2001). Aufgrund seiner Häufigkeit nimmt das Zervixkarzinom somit eine wichtige Stellung im Bereich der gynäkologischen Forschung ein.

Heute ist die postoperative Bestrahlung bei Patientinnen der Stadien IA2, IB, IIA und IIB beim Vorliegen von Risikofaktoren die Therapiemethode der Wahl, kombiniert mit einer simultanen cisplatinhaltigen Chemotherapie (Peters et al. 2000). Mit der laparoskopisch assistierten vaginalen radikalen Hysterektomie (LAVRH) steht eine neue Operationsmethode zur Verfügung, die sich hinsichtlich einer Verkürzung der Morbidität und des stationären Aufenthalts bei gleicher Radikalität des Eingriffs in ausgewählten Zentren und bei Erfahrung der Operateure nun auch zur Therapie des Zervixkarzinoms etabliert (Altgassen et al. 2000). Allerdings liegen kaum Ergebnisse zur Kombination der LAVRH mit einer postoperativen Bestrahlung vor.

Anhand der Daten von 192 Patientinnen wurde die Effektivität der LAVRH im Hinblick auf die Überlebens- und Rezidivraten und die Rate an Nebenwirkungen retrospektiv analysiert. Diese Patientinnen sind im Rahmen eines Zervixkarzinoms unter anderem endoskopisch operiert und anschließend an der Strahlenklinik der Universität Jena zwischen dem 1.1.1994 und dem 31.12.2002 bestrahlt worden.

Eine solche retrospektive Arbeit ist immer mit einigen Einschränkungen verbunden. Die Patientinnen sind nicht nur an einem Zentrum, sondern an mehreren Kliniken Thüringens operiert worden. Auch die Bestrahlungsplanung und -dosierung hat sich im Laufe des untersuchten Zeitraums verändert. Neue Therapiemöglichkeiten wie eine kombinierte simultane cisplatinhaltige Radiochemotherapie wurden ab dem Jahr 2000 als Standard eingeführt. Außerdem wurden die Therapieergebnisse und Nebenwirkungen sowie Spätfolgen von verschiedenen Ärzten erhoben, unterschiedlich ausführlich dokumentiert und nicht immer konsequent nach WHO oder CTC graduiert. Teilweise handelte es sich nicht um Strahlentherapeuten, die die Tumornachsorge durchführten, sondern um Gynäkologen und Allgemeinmediziner. All dies muss bei der Diskussion der eigenen Ergebnisse kritisch berücksichtigt werden.

6.1 Patientengut

Beim Zervixkarzinom hat sich in den letzten Jahren das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung auf 52 Jahre verringert (Beckmann et al. 2005). Bei den in dieser Studie untersuchten Patientinnen beträgt es 50 Jahre. Somit kann die Tendenz eines relativ jungen Erkrankungsalters bestätigt werden.

Häufige Symptome eines Zervixkarzinoms sind postmenopausale oder zyklusunabhängige Blutungen (Sehouli 2004). 61,6% aller Patientinnen dieser Studie klagten über Blutungen, in deren Rahmen sie den Gynäkologen aufsuchten. An zweiter Stelle stehen mit fast 20% die Zervixkarzinome, die zufällig bei einer Vorsorgeuntersuchung auffielen. Dies zeigt die Bedeutung der routinemäßigen gynäkologischen Untersuchung und des zytologischen Abstrichs. Seltener Symptome sind Ausfluss und Schmerzen. In der vorliegenden Untersuchung wurden 69,6% der Patientinnen innerhalb der ersten drei Monate nach Auftreten von Symptomen diagnostiziert. Bei fast 30% der Patientinnen wurden jedoch mehr als drei Monate benötigt, bis ein Zervixkarzinom festgestellt werden konnte. Es sollte also versucht werden, gerade die Frauen zu erreichen, die die Vorsorge nicht oder nicht zügig in Anspruch nehmen. Die bekannten Risikofaktoren des Karzinoms der Corpus uteri fanden sich auch bei einem Großteil der Patientinnen mit einem Zervixkarzinom. Bei 32,5% konnte eine Adipositas, bei 27,6% eine Hypertonie festgestellt werden. Patientinnen mit diesen Risikofaktoren sollten daher nicht nur gezielt auf ein Endometriumkarzinom sondern auch auf ein Zervixkarzinom beobachtet werden.

In den letzten Jahren kam es zu einer leichten Zunahme der Adenokarzinome, die sich auch in dieser Untersuchung widerspiegelt. Die histologische Verteilung zeigte bei 81,2% der Patientinnen ein Plattenepithelkarzinom und bei 14,6% ein Adenokarzinom. In der Literatur wird die Inzidenz mit 62-80% und mit 15,4-28% angegeben (Covens et al. 2001, Grisaru et al. 2001, Liu et al. 2001).

Engel und Schubert-Fritschle untersuchten an 1236 Patientinnen mit Zervixkarzinom die Verteilung des Gradings. Sie fanden bei 11,9% der Patientinnen Grading 1, Grading 2 bei 53,3% und Grading 3 bei 34,8% (Engel und Schubert-Fritschle 2004). In dieser Studie weichen die Zahlen von den angegebenen Werten ab. Grading 2 konnte bei 40,6% und Grading 3 bei 51,6% beobachtet werden. Es findet sich nur bei wenigen Patientinnen Grad 1, da diese ein geringes Rezidivrisiko besitzen und nur in Ausnahmefällen postoperativ bestrahlt werden. Patientinnen mit Grading 4 weisen meist ein fortgeschrittenes Tumorleiden auf und werden

häufig primär bestrahlt, da die Tumorausdehnung eine Operation mit kurativer Indikation nicht mehr ermöglicht.

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der FIGO-Klassifikation. Heutzutage wird das Zervixkarzinom meist in frühen Stadien diagnostiziert. Dies wird auf verbesserte Vorsorgeuntersuchungen zurückgeführt (Nieminen et al. 1995, Fischer et al. 2001). Engel und Schubert-Fritschle untersuchten an 1236 Patientinnen die initialen FIGO-Stadien und fanden folgende Verteilung: IA 14,6%, IB 37,7%, IIA 7,6%, IIB 18,5%, III 15,2%, IV 6,5% (Engel und Schubert-Fritschle 2004). Die meisten Patientinnen dieser Studie konnten den Stadien IB (56,3%) und IIB (28,1%) zugeordnet werden. Im Stadium IA wird nach einfacher Hysterektomie aufgrund der geringen Tumorausdehnung keine postoperative Radiochemotherapie empfohlen. In den fortgeschrittenen Stadien III und IV ist eine primäre Bestrahlung indiziert und gegebenenfalls eine Exenteration bei Beschränkung des Tumors auf das kleine Becken (Beckmann 2004). Daher sind nur wenige Patientinnen der Stadien IA, III und IV in dieser Untersuchung vertreten.

Eine initiale lymphogene Metastasierung konnte bei insgesamt 60 Patientinnen (31,3%) festgestellt werden. Es zeigte sich erwartungsgemäß, dass der Befall pelviner und paraaortaler Lymphknoten mit steigendem FIGO-Stadium zunimmt ($p=0,003$). Getrennt nach Stadien ergeben sich folgende Häufigkeiten: Stadium I 24,3%, Stadium II 41,8%, Stadium III 71,4% und Stadium IV 100%. In der Literatur werden mit 1-30%, 11-45%, 40-66% und >70% für die Stadien I - IV eher niedrigere Werte angegeben (Heilmann und Kreienberg 2001, Lohr und Wenz 2003, Bastert und Schneeweiß 2003). Nun ist zu sagen, dass die vorliegende Patientengruppe an sich bereits eine Auswahl darstellt. Grundsätzlich wird nur beim Vorhandensein von Risikofaktoren eine adjuvante Bestrahlung durchgeführt, und ein Befall der Lymphknoten zählt zu den wichtigsten Risikofaktoren (Hertel et al. 2003, Kim et al. 2005).

Die Bestrahlung erfolgte bei 68,8% aller Patientinnen als Kombination aus einer perkutanen Radiatio und einer Brachytherapie. Durch eine zusätzliche Afterloadingbehandlung kann eine verbesserte lokoregionäre Kontrolle erreicht werden. Hohe Dosen werden so in unmittelbare Tumornähe oder ehemals tumortragende Gewebe in der postoperativen Situation eingestrahlt (Richter und Feyerabend 2002). Bei 20,8% wurde nur eine Brachytherapie durchgeführt. Hierbei handelte es sich zu über 90% um Patientinnen im FIGO-Stadium I ohne Lymphknotenmetastasen.

Die zu untersuchenden Operationsmethoden verteilen sich im vorliegenden Patientengut folgendermaßen: LAVRH 35,4%, Wertheim 48,4%, einfache Hysterektomie 11,5%, Exenteration 4,7%. Alle laparoskopisch und exenterativ behandelten Patientinnen wurden an der

Universitätsfrauenklinik Jena operiert. Prognoserelevante Faktoren waren innerhalb der einzelnen Gruppen nicht gleichmäßig verteilt. In Bezug auf die Histologie, das Grading und die Art der Bestrahlung fanden sich keine Unterschiede, jedoch bezüglich des Alters ($p=0,000$), der FIGO-Stadien ($p=0,005$) und einer initialen Lymphknotenmetastasierung ($p=0,000$). In der Gruppe der anderen Hysterektomie waren die Patientinnen im Durchschnitt mindestens 10 Jahre älter als in den anderen Gruppen. Der Median beträgt 66 Jahre versus 50,5 Jahre bei LAVRH- und 47,4 Jahre bei Wertheim-Patientinnen. Häufig wurde bei älteren Frauen keine radikale Hysterektomie durchgeführt, da sie eine erhöhte Komorbidität aufweisen und folglich eine radikale Operation mit einem größeren Risiko verbunden ist. Auch die FIGO-Stadien sind nicht identisch verteilt. Patientinnen, die mittels LAVRH operiert wurden, konnten zu 47,1% Stadium I und zu 50,0% Stadium II zugeordnet werden. In den beiden anderen Gruppen war Stadium I zu etwa 70% vertreten. Das initiale FIGO-Stadium stellt in Bezug auf das Überleben einen signifikanten Faktor dar (Horn et al. 2001). Bei einem der wichtigsten prognoserelevanten Faktoren handelt es sich jedoch um den Befall pelviner oder paraaortaler Lymphknoten (Hertel et al. 2003, Kim et al. 2005). 38,7% aller Patientinnen der Wertheim-Gruppe waren nodal-positiv im Vergleich zu 22,1% (LAVRH-Gruppe) und 13,6% (Gruppe der anderen Hysterektomie). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,000$). Dies muss bei der Auswertung der Überlebens- und Rezidivraten in Betracht gezogen werden und kann die Ergebnisse beeinflussen.

6.2 Überlebensraten

Die 5-Jahresüberlebensrate im Gesamtkollektiv beträgt 68,7%. Betrachtet man nur die tumorbedingten Todesfälle, so ergibt sich eine 5-JÜR von 72,0%. Insgesamt verstarben 67 Patientinnen, davon 11 (5,7%) nachweislich nicht am Tumorgeschehen. In der Literatur werden bei primär operierten und anschließend bestrahlten Patientinnen Überlebensraten von 66% bis 88% angegeben (Atkovar et al. 1995, Yeh et al. 1999, Peters et al. 2000, Kim et al. 2005, Monk et al. 2005). Die eigenen Ergebnisse liegen somit in den von den Autoren angegebenen Intervallen.

28,6% aller Patientinnen erhielten neoadjuvant oder adjuvant eine Chemotherapie, 12,5% eine simultane platinhaltige Radiochemotherapie. Diese wurde ab dem Jahr 2000 eingeführt. Heute hat sich jedoch eine solche Therapie als Standard etabliert. Peters et al. konnten zeigen, dass sich in Kombination mit einer cisplatinhaltigen Chemotherapie nach 4 Jahren ein signifikanter Unterschied ergibt mit Überlebensraten von 71% versus 81% (Peters et al. 2000). In der

Untersuchung von Monk et al. ließ sich durch eine adjuvante Chemotherapie die 5-JÜR von 66 auf 80% steigern (Monk et al. 2005). In Zukunft sind also durch eine kombinierte Therapie bessere 5-JÜR als die in dieser Studie beschriebenen 72% zu erwarten.

Außerdem sind in dieser Studie auch einige Patientinnen der FIGO-Stadien III und IV vertreten (n=11). In der Literatur finden sich aber meist Angaben über Überlebens- und Rezidivraten bei postoperativ radiotherapierten Patientinnen der Stadien IB bis IIB. Es ist also nicht verwunderlich, wenn die eigenen 5-JÜR im unteren Intervall der in der Literatur angegebenen Werte liegen.

Untersucht man die Überlebensraten getrennt nach Altersklassen, zeigen jüngere Patientinnen ein geringfügig besseres Abschneiden. Die tumorbedingten 5-JÜR betragen für Patientinnen unter 36 Jahren 74,9%, für die Gruppe der 36-60-Jährigen 72,8% und 67,6% für über 60-Jährige. Der Einfluss des Diagnosealters auf das Überleben wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Horn et al. konnten eine ähnliche Tendenz wie in dieser Studie feststellen. In ihrer Untersuchung zeigte sich eine identische 5-JÜR von 74% für Patientinnen, die jünger oder älter als 35 Jahre waren (Horn et al. 2001). Zu gleichen Ergebnissen kamen Lai et al. Die 5-JÜR betrugen bei ihnen für beide Patientengruppen 80% (Lai et al. 1999). Im Gegensatz dazu zeigte sich ein schlechteres Abschneiden jüngerer Patientinnen in einer Studie von Monk et al. Sie untersuchten Frauen unter 40 Jahren und stellten eine 5-JÜR von 61% im Vergleich zu 74% bei älteren Frauen fest. Allerdings war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant (Monk et al. 2005).

In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Histologie auf das Überleben. Patientinnen mit einem Adenokarzinom schnitten geringfügig schlechter ab als Patientinnen mit einem Plattenepithelkarzinom. Ihre 5-JÜR liegen bei 60,6% und 73,7%. Kim et al. untersuchten 800 postoperativ radiotherapierte Patientinnen und fanden 5-Jahresüberlebensraten für das Plattenepithelkarzinom von 88%, für andere histologische Typen von 80%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant (Kim et al. 2005). In ihrer Untersuchung waren Patientinnen mit einer Chemotherapie ausgeschlossen, diese zeigten jedoch ein signifikant schlechteres Abschneiden. Die Patientengruppe weist somit eine Bias auf, was die besseren Überlebensraten erklären kann. Monk et al. geben eine 5-JÜR von 69% für das Plattenepithelkarzinom und von 55% für andere histologische Typen bei postoperativ radiotherapierten Patientinnen an (Monk et al. 2005). Samlal et al. konnten einen signifikanten Einfluss eines Adenokarzinoms auf das Überleben an einer Gruppe nodalnegativer Patientinnen ohne adjuvante Radiotherapie zeigen (Samlal et al. 1997).

In Bezug auf das Grading zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Im Besonderen trifft dies für die am häufigsten vorkommenden Gruppen Grading 2 und Grading 3 zu. Die 5-Jahresüberlebensraten betragen 72,2% und 71,5%. Monk et al. konnten in ihren Analysen bei Patientinnen mit Grading 1 oder 2 eine 5-JÜR von 66% feststellen, bei Grading 3 zeigte sich eine 5-JÜR von 67% (Monk et al. 2005). Somit liegen die eigenen Ergebnisse im Bereich der Literaturangaben.

Eine Analyse der Überlebensraten getrennt nach FIGO-Stadien zeigte statistisch signifikante Unterschiede. Ein fortgeschrittenes Tumorstadium ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Dies wird auch in der Literatur beschrieben (Bastert und Schneeweiß 2003). Die meisten Patientinnen dieser Studie konnten den FIGO-Stadien IB (56,3%) und IIB (28,1%) zugeordnet werden. Die 5-JÜR liegen hier bei 82,5% und 59,7%. Auf eine weitere Unterteilung in IB1 und IB2 wurde verzichtet, da eine Einteilung in Subgruppen in den Akten nicht durchgehend angegeben war. Eine solche Unterteilung wäre jedoch von Interesse gewesen, da in Studien von einem schlechteren Abschneiden für Patientinnen des Stadiums IB2 berichtet wird. Yessaian et al. stellte in seinem Patientenkollektiv für das Stadium IB2 eine 5-JÜR von nur 62,1% fest (Yessaian et al. 2004). Tabelle 34 zeigt die stadienabhängigen Überlebensraten der Literatur für die FIGO-Stadien IB-IIB.

Tab. 34: Stadienabhängige 5-Jahresüberlebensraten

FIGO-Stadium	Artikel	5-JÜR
IB	Lee et al. 1989	86,1%
	Hoyer et al. 1990	95%
	Heilmann und Kreienberg 2001	70,1-93,5%
	Kim et al. 2005	90%
IIA	Lee et al. 1989	60,1%
	Heilmann und Kreienberg 2001	37,7-94,6%
	Kim et al. 2005	86%
IIB	Lee et al. 1989	60,1%
	Heilmann und Kreienberg 2001	59-78,3%
	Kim et al. 2005	86%

Der initiale Lymphknotenbefall stellte sich auch im eigenen Patientengut als ein wichtiger prognoserelevanter Faktor heraus. Bei 60 Patientinnen waren initial die Lymphknoten befallen gewesen, bei ihnen beträgt die 5-JÜR trotz postoperativer Radiatio nur 59,9%. Ohne Metastasierung lag die 5-JÜR bei 78,1% ($p=0,009$). Yeh et al. konnten ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied feststellen, nodalpositive Patientinnen wiesen bei ihnen eine 5-JÜR von 53% im Vergleich zu 81% bei nodalnegativen Patientinnen auf (Yeh et al. 1999). In der Literatur werden Werte von 43-76% bei nodalpositiven und 80,5-91% bei nodalnegati-

ven Patientinnen angegeben (s. Tab. 35). Die eigenen Ergebnisse liegen somit in den angegebenen Intervallen.

Tab. 35: 5-Jahresüberlebensraten nodal-positiver und nodal-negativer Patientinnen

	Pat. zahl	FIGO-Stadium	5-JÜR für N (+)	5-JÜR für N (-)
Delgado et al. 1990	645	IB2	74%	86%
Chatani et al. 1998	128	IB/IIB	57%	90%
Frigerio et al. 1999	103	IB/IIA	58%	89%
Uno et al. 2000	98	IB/IIB	76%	89%
Sevin et al. 2001	301	IB/IIA	43%	91%
Horn et al. 2001	613	IB/IIB	46,3%	80,5%

Bei Patientinnen mit mehr als fünf positiven Lymphknoten sank die 5-JÜR auf 43,8% im Vergleich zu 63% bei Befall von weniger als fünf Lymphknoten ($p=0,6036$). Monk et al. untersuchten ebenfalls den Einfluss der Anzahl der Lymphknoten. Es zeigte sich für Patientinnen mit mehr als einem betroffenen Lymphknoten ein schlechteres Abschneiden, 55% 5-JÜR versus 79% 5-JÜR, wenn nur ein Lymphknoten befallen war (Monk et al. 2005).

Zwischen laparoskopisch oder mittels Wertheim operierten Patientinnen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Sie weisen nach fünf Jahren annähernd identische Überlebensraten von 76,4% und 72,6% auf. Nach 10 Jahren ist mit 76,4% und 66,7% ein geringer Unterschied feststellbar ($p=0,2510$). Eine mögliche Erklärung des schlechteren Abschneidens der Wertheim-Gruppe ist, dass bei signifikant mehr Patientinnen die Lymphknoten befallen waren. In der Literatur finden sich bezüglich der 5-Jahresüberlebensraten bei LAVRH-Patientinnen Angaben von 83-96% (s. Tab. 36).

Tab. 36: 5-Jahresüberlebensraten laparoskopisch operierter Patientinnen

	Pat. zahl	FIGO-Stadium	Mediane Nachbeobachtungszeit	5-JÜR
Sardi et al. 1999	47	IA-IB2	47 Monate	85-100%
Hertel et al. 2003	200	IA1-IIB	40 Monate	83%
Pomel et al. 2003	50	IA2/IB1	44 Monate	96%
Jackson et al. 2004	50	IA2-IB2	52 Monate	94%
Steed et al. 2004	71	IA/IB	17 Monate	2-JÜR: 94%

Die eigenen Ergebnisse liegen somit unter dem angegebenen Wertebereich. Generell ist zu sagen, dass die genannten Studien sich meist auf die Akuttoxizität einer laparoskopischen Operation beziehen. Nur selten sind die Patientinnen postoperativ bestrahlt worden, da häufig ein weniger fortgeschrittenes Tumorstadium vorlag. Dies kann die höhere Überlebensrate

erklären. Außerdem werden in Amerika Patientinnen mit einem FIGO-Stadium IIB meist nicht mehr operativ sondern primär strahlentherapeutisch versorgt. In dieser Untersuchung lag jedoch bei 28% der Patientinnen ein solches Tumorstadium vor, bei 8 Patientinnen sogar ein Stadium III oder IV. Hertel et al. untersuchten laparoskopisch operierte Patientinnen der Universitätsfrauenklinik Jena zwischen 1994 und 2002. Sie fanden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten eine projizierte 5-JÜR von 83% (Hertel et al. 2003). Es ist davon auszugehen, dass die eigenen 68 Patientinnen der LAVRH-Gruppe in diesem Patientengut eingeschlossen sind, da es sich um den gleichen Untersuchungszeitraum handelt. Bei einer niedrigeren 5-JÜR von 76,4% nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70 Monaten sind in dieser Studie vor allem Patientinnen mit einem erhöhten Rezidivrisiko eingeschlossen, da eine postoperative Radiatio beim Vorliegen von Risikofaktoren durchgeführt wird. Exenterativ versorgte Patientinnen schnitten wesentlich schlechter ab, sie weisen eine 5-JÜR von 22,2% auf. Allerdings ist dies nicht der Operationsmethode, sondern eher dem fortgeschrittenen Tumorstadium anzulasten, da 77,8% den Stadien III und IV zugeordnet werden konnten.

Einen statistisch signifikanten Einfluss ließ sich auch für die Art der Radiatio nachweisen. Patientinnen, die nur eine Brachytherapie erhielten, wiesen mit 89,8% die beste 5-Jahresüberlebensrate auf, kombiniert perkutan und mittels Afterloading bestrahlte Patientinnen zeigten eine 5-JÜR von 70,5%, ausschließlich perkutan bestrahlte Patientinnen von 43,8% ($p=0,000$). Allerdings verteilen sich auch hier die FIGO-Stadien nicht einheitlich. 92,5% der ausschließlich mittels Afterloading bestrahlten Patientinnen stammte aus den prognostisch günstigeren Stadien IA und IB. Perkutan bestrahlte Patientinnen wiesen zu 65% Stadium IIB-IV auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,000$). Es kann also nicht davon ausgegangen werden, dass die Art der Bestrahlung an sich bereits einen relevanten Faktor darstellt und dass eine alleinige Brachytherapie einer kombinierten Therapie vorzuziehen wäre. Vielmehr zeigt sich hier der Einfluss der unterschiedlichen Stadienverteilung. Eine Untersuchung getrennt für die beiden häufigsten FIGO-Stadien zeigt im Stadium IB ein annähernd identisches Abschneiden perkutaner (5-JÜR von 75,0%) und kombiniert perkutan und brachytherapeutisch bestrahlter Patientinnen (5-JÜR von 77,4%). Im Stadium IIB schneiden kombiniert bestrahlte Patientinnen etwas besser ab (65,1%) als ausschließlich perkutan bestrahlte (46,9%). Jedoch zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied ($p=0,0713$). Die meisten mittels Afterloading bestrahlte Patientinnen stammen aus dem Stadium IB und zeigen eine 5-JÜR von 93,6%. In der multifaktoriellen Cox-Regressionsanalyse ließ sich der Einfluss der Art der Bestrahlung nicht mehr nachweisen ($p>0,05$).

Trat ein Rezidiv im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen auf, sank die 5-JÜR von 95,2% auf 14,5% ($p=0,000$). Nach 111 Monaten lebten von allen Patientinnen, die ein Rezidiv aufwiesen, noch 4,1%. Ein Rezidiv zu vermeiden ist also wesentlich, da trotz multipler Therapiemöglichkeiten eines Rezidivs die Überlebensraten nach fünf und zehn Jahren sehr niedrig sind. Weiterhin sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs genau zu evaluieren und die primäre Therapie entsprechend anzupassen und, wo nötig, auszuweiten oder radikaler zu gestalten, damit die Prognose für Patientinnen verbessert werden kann.

6.3 Rezidivraten

Insgesamt trat bei 61 Patientinnen (33,5%) im Verlauf dieser Untersuchung ein Rezidiv auf. 90% konnten in den ersten 47 Monaten nach erfolgter Operation diagnostiziert werden. In der Literatur werden zur Häufigkeit eines Rezidivs sehr unterschiedliche Angaben gemacht. Peters et al. fanden für Patientinnen des ausschließlich radiotherapierten Arms eine Rezidivrate von 33,6% (Peters et al. 2000). Blohmer et al. wiesen bei ihrem Patientenkollektiv eine Rate von 29,4% nach (Blohmer et al. 2001), Uno et al. eine Rate von 20,4% (Uno et al. 2000). Andere Autoren stellten Rezidivraten von 15-30% fest (Hart et al. 1997, Landoni et al. 1997, Sedlis et al. 1999). Leider sind die Studien oft nicht identisch aufgebaut. Die Patientengruppen sind sehr heterogen mit unterschiedlicher Stadienverteilung und Häufigkeiten einer Lymphknotenmetastasierung. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist also beschränkt.

Die eigenen Ergebnisse liegen im oberen Bereich der angegebenen Referenzwerte. Generell ist zu sagen, dass nur beim Vorliegen von Risikofaktoren postoperativ eine Bestrahlung durchgeführt wird. Leider konnten die Risikofaktoren Lymphgefäßeinbruch, vaskuläre Invasion und positiver vaginaler Resektionsrand in dieser Studie nicht ermittelt werden, da sich in den Akten der Strahlentherapie hierzu nicht bei allen Patientinnen Angaben fanden. Aufgrund der hohen Rezidivrate ist jedoch davon auszugehen, dass viele Patientinnen einer High-Risk-Group zugeordnet werden könnten. Das gilt nicht nur für nodalpositive Patientinnen, bei denen zu 48,3% ein Rezidiv auftrat, sondern auch bei nodal-negativen Patientinnen. Immerhin waren auch hier ein Viertel der Patientinnen (24,6%) von einem Rezidiv betroffen. Die hohe Rezidivrate lässt sich unter anderen auch dadurch erklären, dass nur 12,5% der Patientinnen mit einer simultanen platinhaltigen Radiochemotherapie behandelt wurden. Diese ist allerdings aus heutiger Sicht als Standard anzusehen, da sich hierdurch verbesserte Überlebensra-

ten und eine Verringerung der Rezidivrate erreichen lassen (Sedlis et al. 1999, Peters et al. 2000, Monk et al. 2005). Außerdem fällt auf, dass Patientinnen der FIGO-Stadien III und IV in anderen Studien zu einer adjuvanten Radiatio meist ausgeschlossen werden. In dieser Untersuchung war dies jedoch nicht der Fall. Elf Patientinnen wiesen ein solch fortgeschrittenes Tumorstadium auf. In acht Fällen konnte bei ihnen ein Rezidiv diagnostiziert werden. Wird die Rezidivrate nur für Patientinnen der Stadien IA-IIB berechnet, ergibt sich eine Zahl von 29,8%.

Die Rezidivlokalisierung zeigt folgende Verteilung: bei 21,4% trat ein Lokalrezidiv auf, bei 20,9% Fernmetastasen. Bei 20 Patientinnen konnte im Rahmen einer ausführlichen Diagnostik zeitgleich ein Lokalrezidiv mit Fernmetastasen festgestellt werden.

Keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivraten zeigten Alter bei Diagnosestellung, Grading und Histologie. Jüngere Patientinnen schnitten durchschnittlich etwas besser ab. Es wurden Rezidivraten nach fünf Jahren von 25,0% für die Gruppe der unter 36-Jährigen, 33,3% für die Gruppe der 36-60-Jährigen und 34,4% für ältere Patientinnen festgestellt. Kim et al. konnten bei ihren Patientinnen eine ähnliche Tendenz zeigen. Patientinnen unter 50 Jahren wiesen eine statistisch signifikante geringere Rezidivrate auf (Kim et al. 2005). Ein Adenokarzinom war in der vorliegenden Studie mit einem häufigeren Rezidivaufreten assoziiert. Bei 38,3% der Patientinnen konnte ein Rezidiv nach fünf Jahren diagnostiziert werden im Vergleich zu 31,3% bei Patientinnen mit Plattenepithelkarzinom ($p=0,7753$). Hertel et al. konnten bei ihren untersuchten Patientinnen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Einfluss feststellen (Hertel et al. 2003). Ähnliches wird von Kim et al. berichtet. Für das Plattenepithelkarzinom fanden sie ein rezidivfreies Überleben nach fünf Jahren von 81% versus 77% beim Adenokarzinom (Kim et al. 2005). Peters et al. stellten ein schlechteres Abschneiden von Patientinnen mit Adenokarzinomen fest, dieser Unterschied ließ sich jedoch nicht mehr nachweisen, wenn eine Chemotherapie simultan zur Radiatio verabreicht wurde (Peters et al. 2000). Für das Grading liegen mit 32,6% für Grading 2 und 32,5% für Grading 3 identische Verteilungen vor. In einer Studie von Hertel et al. kann dies bestätigt werden (Hertel et al. 2003).

In Bezug auf die FIGO-Stadien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied. Im Stadium I waren nach fünf Jahren 20,2%, im Stadium II 45,5% und im Stadium III 62,5% an einem Rezidiv erkrankt. Alle drei Patientinnen des Stadiums IV verstarben aufgrund eines Rezidivs. Hertel et al. konnten in ihrer Untersuchung ebenfalls einen signifikanten Einfluss des FIGO-Stadiums auf das rezidivfreie Überleben zeigen (Hertel et al. 2003).

Eine initiale lymphogene Metastasierung zeigte einen deutlichen Unterschied im Hinblick auf die Rezidivraten. Nodal-positive Patientinnen wiesen nach fünf Jahren zu 48,8% ein Rezidiv auf. Im Vergleich dazu konnte nur bei 24,2% nodal-negativer Patientinnen ein Rezidiv festgestellt werden ($p=0,0037$). In einer Untersuchung von Kim et al. zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss (Kim et al. 2005). Waren fünf oder mehr Lymphknoten befallen, ließ sich insbesondere bei der Rate distaler Metastasen ein deutlicher Unterschied feststellen. Nach fünf Jahren lagen die Rezidivraten bei 72,0% bzw. 28,4% ($p=0,0007$). Chatani et al. zeigten an ihrem Patientenkollektiv für Patientinnen mit nur einem befallenen Lymphknoten eine Rate an Lokalrezidiven von 23% und eine Rate distaler Metastasen von 25%. Diese stiegen auf 32% und 57% an, wenn zwei oder mehr Lymphknoten befallen waren (Chatani et al. 1998).

Im Hinblick auf die Operationsmethode trat ein geringfügiger Unterschied zwischen den beiden größten Gruppen auf. LAVRH-Patientinnen wiesen nach fünf Jahren nur zu 24,5% ein Rezidiv auf, in der Wertheim-Gruppe waren es 32,8%. Eine mögliche Erklärung liegt in der signifikant höheren Anzahl nodal-positiver Patientinnen in der Wertheim-Gruppe (38,7% vs. 22,1%, $p=0,000$). Des Weiteren wurde das Auftreten eines Rezidivs in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls und der Operationsmethode untersucht. Es zeigte sich, dass Rezidive in der laparoskopisch operierten Gruppe häufiger bei nodal-negativen Patientinnen auftraten, in der Wertheim-Gruppe war es genau umgekehrt. Insgesamt erhielten 10 Patientinnen der LAVRH-Gruppe (14,7%) eine simultane Chemotherapie, in der Wertheim-Gruppe waren es nur 5 Patientinnen (5,4%). Dies könnte ebenfalls zu der höheren Anzahl an Rezidiven bei den mittels Wertheim operierten Patientinnen beitragen.

Die Art der Bestrahlung zeigte nicht nur einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Überlebens-, sondern auch auf die Rezidivraten. Patientinnen, die nur eine Brachytherapie erhielten, zeigten zu 15,3% ein Rezidiv nach fünf Jahren, bei kombiniert bestrahlten Patientinnen waren es 33,1%, bei ausschließlich perkutan bestrahlten Patientinnen 61,1%. Wie bereits vorher erwähnt, lässt sich dies jedoch durch die unterschiedliche Stadienverteilung erklären. Kim et al. untersuchten die Rate lokoregionärer Rezidive in Abhängigkeit der Bestrahlung. Es zeigte sich ein fast identisches Abschneiden der ausschliesslich perkutan bestrahlten Gruppe (92%) zur kombiniert perkutan und mittels Afterloading bestrahlten Gruppe (88%) (Kim et al. 2005).

6.4 Nebenwirkungen und Spätfolgen

6.4.1 Nebenwirkungen

Bei 83,9% der Patientinnen traten Nebenwirkungen auf. Zum überwiegenden Teil handelte es sich um Nebenwirkungen Grad 1 oder 2, schwerwiegendere Akuttoxizitäten ließen sich bei 5,2% des Patientenguts diagnostizieren. Am häufigsten kam es zu Durchfall (48,9%). Peters et al. stellte in der allein radiotherapierten Gruppe eine Häufigkeit von 54,4% fest (Peters et al. 2000). Richter und Feyerabend berichten von einer Häufigkeit der Diarrhoe von 50% (Richter und Feyerabend 2002). Generell steigt die Rate akuter Nebenwirkungen bei einer Kombination aus Radiatio und Chemotherapie an (Peters et al. 2000).

45,4% der Patientinnen wiesen ein Erythem der bestrahlten Areale auf. Zu einer Epitheliolyse im Scheidenbereich kam es bei 24,7%. Bei einer Patientin musste die Radiatio frühzeitig abgebrochen werden, da sie eine pseudomembranöse Kolitis entwickelte und an deren Komplikationen verstarb. Zu Nebenwirkungen RTOG Grad 3 oder 4 kam es bei 5,2%. Sedlis et al. berichten von einer Rate von 6% bei Patientinnen mit simultaner Radiochemotherapie versus 2% bei ausschließlich radiotherapierten Patientinnen (Sedlis et al. 1999).

Die Operationsmethode zeigte keinen Einfluss auf das Auftreten von Nebenwirkungen ($p=0,786$). Mit steigender Bestrahlungsdosierung nahm jedoch die Rate an Nebenwirkungen zu. Patientinnen, die mit mehr als 60 Gy bestrahlt worden waren, zeigten zu 100% Nebenwirkungen. In der Literatur wird bei erhöhter Dosis ebenfalls ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen beschrieben (Seegenschmiedt und Zimmermann 2000).

6.4.2 Spätfolgen

Insgesamt kam es bei 75,3% aller Patientinnen zu Spätfolgen ab Grad 1. Es war nicht immer möglich, Symptome eindeutig als Spätfolge zu klassifizieren, wenn zeitgleich eine Tumorprogression vorlag. Am häufigsten war die Vagina betroffen, hier zeigten sich bei 26,3% Strahlenveränderungen. In der Literatur werden Alterationen der vaginalen Schleimhaut mit Koabitationsbeschwerden bei bis zu 60% der Patientinnen angegeben (Richter und Feyerabend 2002). Am harnableitenden System kam es ebenfalls häufig zu Spätfolgen. Ein Harnstau konnte bei 13,7%, eine Harninkontinenz bei 13,2% diagnostiziert werden. Eine Ureterstriktur mit konsekutivem Harnstau kann nach vorausgegangener Operation in bis zu 37% der Fälle auftreten (Richter und Feyerabend 2002). Es war nicht immer eindeutig feststellbar, ob ein Harnstau im Rahmen einer Tumorprogression oder als Spätfolge auftrat.

Ein Lymphödem der Beine trat bei 45 Patientinnen (23,7%) auf. Snijders-Keilholz et al. berichten von einer Rate an Lymphödemen von 11%. Sie konnten kein gehäuftes Auftreten bei adjuvant bestrahlten Patientinnen feststellen (Snijders-Keilholz et al. 1999). In einer Untersuchung von Chatani et al. wiesen Patientinnen nach postoperativer Strahlentherapie eine deutlich höhere Rate an Lymphödemen auf. Sie lag nach fünf Jahren bei 42% (Chatani et al. 1998). Bei adjuvant bestrahlten Patientinnen fanden Kim et al. eine Häufigkeit von nur 13% (Kim et al. 2005). In einer Studie von Hänsen et al. betrug die Rate an Lymphödemen bei Patientinnen mit kombinierter Radiochemotherapie 22% (Hänsen et al. 2002). Die Autoren vermuten, dass durch die Kombination mit einer Chemotherapie die Fibrose gefördert werden kann und deshalb vermehrt Lymphödeme auftreten (Hänsen et al. 2002). Diese Tendenz ließ sich in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigen. Patientinnen, die initial eine Chemotherapie erhielten, zeigten zu 23,6% ein Lymphödem, Patientinnen ohne Chemotherapie zu 23,7%. Untersucht wurde weiter, ob sich die Patientenkollektive hinsichtlich der Anzahl der entnommenen Lymphknoten unterscheiden. Im Median wurden bei Patientinnen mit Lymphödem 29 Lymphknoten entnommen, bei Patientinnen ohne Lymphödem nur 23 Lymphknoten. Schwerwiegende Spätfolgen, die nach RTOG-Klassifikation Grad 3 oder 4 zugeordnet werden können, traten bei 4,2% der Patientinnen auf. Ein Todesfall lässt sich auf einen Darmverschluss zurückführen. Wenn eine Rektum-Scheiden- oder Blasen-Scheiden-Fistel sich aufgrund eines ausgedehnten Tumorrezidivs mit Einbruch in Blase oder Rektum entwickelte, wurde sie nicht als strahlenbedingte Spätfolge eingeordnet. Dies war bei fünf Patientinnen der Fall.

Sedlis et al. konnten in der adjuvant radiotherapierten Gruppe 6% Grad 3 oder 4 Spätfolgen zeigen versus 2,1% in der nicht-radiotherapierten Gruppe (Sedlis et al. 1999). In ihrer Untersuchung verstarb eine Patientin mit einer Blasen-Scheiden-Fistel an einer Bakteriämie, Nieren- und Leberversagen und disseminierter intravasaler Gerinnung. Kim et al. stellten 5% Grad 3 oder 4 Spätfolgen in ihrem Patientenkollektiv fest (Kim et al. 2005). Yeh et al. beschreiben sogar eine Häufigkeit von 10% (Yeh et al. 1999). Die beschriebene Rate von 4,2% liegt somit eher im unteren Bereich der Literaturangaben.

Spätfolgen traten vermehrt bei laparoskopisch operierten Patientinnen auf. Statistisch signifikante Unterschiede finden sich für die einzelnen Organsysteme Blase und Vagina und den Punkt Andere, unter dem Lymphödeme der Beine, Sensibilitätsstörungen und Hautveränderungen zusammengefasst sind. Das gehäufte Auftreten von Spätfolgen ist ein überraschender Befund, da eine laparoskopische Operation einen minimal-invasiven Eingriff darstellt und

somit eher weniger Komplikationen zu erwarten sind. Grad 3 oder 4 Spätfolgen traten jedoch bei LAVRH-Patientinnen nicht vermehrt auf.

Eine Erklärung könnte sein, dass die laparoskopisch assistierte radikale vaginale Hysterektomie 1994 in Jena eingeführt wurde. Anfangs befand sich die neue Methode in der Lernkurve und war mit einer statistisch signifikant erhöhten Rate intraoperativer Komplikationen verbunden. Frühe postoperative Komplikationen waren jedoch signifikant niedriger im Vergleich zur radikalen abdominalen Hysterektomie (Malur et al. 2000). Hertel et al. konnten zeigen, dass 65% intra- und postoperativer Komplikationen innerhalb der ersten 100 mittels LAVRH behandelten Patientinnen auftraten ($p=0,023$). Die Autoren stellten eine Rate an schweren intraoperativen Komplikationen von 6% und Verletzungen der Blase unter 1 cm Länge von 7% fest (Hertel et al. 2003). Auch Steed et al. wiesen in ihrer Untersuchung eine erhöhte Rate intraoperativer Komplikationen im Vergleich zur radikalen abdominellen Hysterektomie nach (Steed et al. 2004). Dies könnte auch Auswirkungen auf den postoperativen Verlauf und Spätfolgen einer adjuvanten Strahlentherapie gehabt haben. Ferner wurde untersucht, ob Patientinnen der LAVRH-Gruppe, die alle in Jena operiert worden waren, eine ausführlicher dokumentierte Nachsorge aufweisen. Dazu wurde die Tumornachsorge in drei Gruppen eingeteilt: Sehr ausführlich wurde die Nachsorge bezeichnet, wenn sie die ersten zwei Jahre alle drei Monate, dann halbjährlich für drei Jahre und im Anschluss jährlich stattfand. Als ausführlich wurde die Nachsorge bezeichnet, wenn von dem vorliegenden Schema abgewichen wurde und Lücken in der Dokumentation vorlagen. Eine wenig ausführliche Nachsorge wurde festgelegt, wenn nur ein ausgefüllter Fragebogen des Hausarztes bekannt war, eventuell kombiniert mit einem aktuellen Lebensstatus des Meldeamtes. Es stellte sich eine wesentlich ausführlichere Nachsorge bei laparoskopisch operierten Patientinnen heraus. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,000$) und kann eine Erklärung für das gehäufte Beschreiben von Spätfolgen dieser Patientengruppe darstellen, da somit auch kurzzeitige, leichte Spätfolgen mit hoher Wahrscheinlichkeit erfasst worden sind. Dennoch sollte in prospektiven, randomisierten Studien eine eventuelle Häufung untersucht werden.

Spätfolgen traten nicht vermehrt bei Patientinnen mit einer hohen Bestrahlungsdosis auf. Ebenso wenig konnte ein Einfluss der gemessenen Belastungsdosis an Blase und Rektum auf das Auftreten von Spätfolgen festgestellt werden. Dies steht im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur, die bei erhöhter Strahlendosis eine vermehrte Rate an Spätfolgen zeigten (Chen SW et al. 2000, Huh et al. 2003). Jedoch ist die Angabe der Belastungsdosis mit Einschränkungen zu sehen, da durch die nicht völlig reproduzierbare Lage der Messsonden während der Brachytherapie keine exakte Messung möglich ist (Schrader et al. 1994).

6.5 Ausblick

Durch neue präventive, diagnostische und therapeutische Methoden ist in Zukunft eine weitere Verbesserung der Überlebens- und Rezidivraten des Zervixkarzinoms zu erwarten. Wichtige Tendenzen, auch unter Berücksichtigung der eigenen Ergebnisse, wurden in folgender Übersicht zusammengefasst:

1. **Screening auf Humane Papillomviren:** Die HPV-Screeningmethode zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität aus, die Spezifität ist allerdings geringer vor allem bei Frauen unter 30 Jahren, da bei diesen Frauen eine hohe Prävalenz vorliegt: 15-30% können positiv auf Humane Papillomviren getestet werden. Eine Anwendung als Screeningmethode wäre also nur sinnvoll bei Frauen über 30 Jahren, ein negativer Test könnte das Risiko eines Zervixkarzinoms für mindestens fünf Jahre ausschliessen (Petry 2003). Bis jetzt hat sich ausschließlich der Nachweis von HPV-DNS als Testmethode etabliert. In amerikanischen Studien konnte die Kosteneffektivität dieses Screeningverfahrens gezeigt werden (Siebert et al. 2003).
2. **Impfung gegen HPV:** Eine präventive Impfung sollte bereits vor Aufnahme des Geschlechtsverkehrs und bei beiden Geschlechtern durchgeführt werden. Therapeutische Impfstrategien könnten bei jungen Patientinnen angewandt werden, bei denen eine HPV-Infektion nachgewiesen wurde zum Schutz vor einer Reinfektion. (Schneider und Gissmann 2002). Harper et al. stellten bei Frauen, die gegen die HPV-Typen 16 und 18 geimpft worden waren, eine Verringerung vorübergehender und persistierender HPV-Infektionen sowie assoziierter Zellanomalien fest (Harper et al. 2004). Des Weiteren läuft eine weltweite Phase-III-Studie mit einem Impfstoff gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 zur Überprüfung der Wirksamkeit. Endgültige Resultate dieser Studie sind nicht vor 2006 zu erwarten (Grubert und Frieze 2003).
3. **Nervenschonende Operationstechniken:** Bei der totalen mesometrialen Resektion (TMMR) handelt es sich um eine radikale Operation mit minimaler Morbidität unter Erhalt autonomer Beckennerven (Höckel 2004). So können postoperative Funktionseinschränkungen an Blase, Rektum und Vagina verringert werden. Nervenschonende Techniken werden mittlerweile auch bei laparoskopisch assistierten radikalen vaginalen Hysterektomien angewandt (Possover et al. 2000).
4. **Sentinellymphknotendetektion:** Eine Kombination aus Radionuklid- und Farbmarkierung zur Entdeckung von Sentinellymphknoten zeigte eine gute Sensitivität und Spezifität (Rob et al. 2005). Die Morbidität des chirurgischen Eingriffs kann hierdurch gesenkt wer-

den. Ausserdem ist ein Befall von Wächterlymphknoten ein wichtiges Entscheidungskriterium für eine adjuvante Therapie (Barranger et al. 2004). Weitere Studien für die Anwendung beim Zervixkarzinom sind aber notwendig.

5. **Simultane Radiochemotherapie:** Eine genaue Evaluierung der Risikofaktoren, die das Auftreten eines Rezidivs begünstigen, wird weiter benötigt, da bei ihrem Vorliegen eine extensivere Primärbehandlung im Sinne einer postoperativen simultanen Radiochemotherapie gerechtfertigt ist. Zu einem der wichtigsten Risikofaktoren zählt der Lymphknotenbefall. Jedoch scheint hier auch die Anzahl der Lymphknoten eine entscheidende Rolle zu spielen (Monk et al. 2005). Ob in Zukunft bei nur einem befallenen Lymphknoten eine postoperative Radiatio die Prognose verbessert, sollte genauer untersucht werden.
6. **Erythropoetingabe zur Korrektur einer Anämie:** In Deutschland wird in einer multizentrischen Studie geprüft, ob Erythropoetingaben oder Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten zur Anämiekorrektur oder -prophylaxe die Prognose des Zervixkarzinoms verbessern. (Dunst und Hänsgen 2001). Ob jedoch somit die Hypoxie im Tumor verbessert wird, die für das Ansprechen auf eine Radiochemotherapie entscheidend ist, bleibt abzuwarten (Fyles et al. 2000).
7. **Neue Bestrahlungsmethoden:** Eine intensitätsmodulierte Radiotherapie ermöglicht eine gezieltere perkutane Bestrahlung des Tumorgewebes unter Schonung benachbarter Organe. So können akute gastrointestinale Nebenwirkungen reduziert werden. (Mundt et al. 2002). Bei der Brachytherapie kann durch eine 3 D-Planung ebenfalls exakter das tumortragende Gebiet bestrahlt werden (Haie-Meder et al. 2005).

VII Schlussfolgerungen

1. Als prognoserelevante Faktoren, die das Überleben und das Auftreten eines Rezidivs statistisch signifikant beeinflussen, zeigten sich ein initialer Lymphknotenbefall, ein fortgeschrittenes FIGO-Stadium und eine ausschließlich perkutane Bestrahlung. Bezüglich des Alters, des Gradings und der Histologie wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt.
2. Die hohe Rezidivrate von 33,5% lässt sich durch die geringe Anzahl an Patientinnen erklären (12,5%), die eine simultane Radiochemotherapie erhielten. Diese ist jedoch heute als Standard anzusehen. Bei Hochrisikopatientinnen konnte dadurch in der adjuvanten Situation die Rezidivrate gesenkt und das Überleben signifikant verbessert werden.
3. Laparoskopisch und mittels Wertheim operierte Patientinnen weisen annähernd identische 5-JÜR auf, geringfügig häufiger traten Rezidive in der Wertheim-Gruppe auf. Dies lässt sich jedoch durch die signifikant höhere Anzahl an nodal-positiven Patientinnen erklären. Die LAVRH kann somit als eine sichere Methode angesehen werden mit vergleichbaren Resultaten zur Operation nach Wertheim.
4. In Bezug auf die Nebenwirkungen ergibt sich kein Unterschied zwischen der LAVRH- und der Wertheim-Gruppe.
5. Spätfolgen Grad 1 und 2 konnten häufiger bei laparoskopisch operierten Patientinnen diagnostiziert werden. Mögliche Erklärungen sind die Lernkurve der laparoskopischen Hysterektomie, da diese erst 1994 in Jena eingeführt wurde, und eine signifikant ausführlichere Tumornachsorge. Für Spätfolgen Grad 3 oder 4 zeigte sich jedoch keine Häufung in der laparoskopisch operierten Gruppe.
6. Prospektive, randomisierte Studien sind notwendig, um eine eventuell erhöhte Rate an Spätfolgen einer postoperativen Radiatio im Vergleich zur radikalen abdominalen Hysterektomie genau zu evaluieren.

VIII Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

- Abb. 1: Therapie des Zervixkarzinoms der FIGO-Stadien IB bis IIB
- Abb. 2: Therapie des Zervixkarzinoms der FIGO-Stadien III und IV
- Abb. 3: Mehrfeldertechnik der perkutanen Bestrahlung mit axialem Verlauf der Isodosen
- Abb. 4: Beispiel eines Isodosenplans der Afterloadingtherapie im Scheidenstumpf
- Abb. 5: Altersverteilung bei Diagnosestellung bei 192 Patientinnen
- Abb. 6: Anamnesedauer in Monaten bei 148 Patientinnen
- Abb. 7: Symptome bei Diagnosestellung bei 177 Patientinnen
- Abb. 8: Risikofaktoren des Karzinoms des Corpus uteri bei 163 Patientinnen mit Zervixkarzinom
- Abb. 9: Verteilung der histologischen Typen bei 192 Patientinnen (%-Angaben)
- Abb. 10: Verteilung des Gradings bei 192 Patientinnen
- Abb. 11: Verteilung der Operationsmethode bei 192 Patientinnen
- Abb. 12: Art der primären Bestrahlung bei 192 Patientinnen (%-Angaben)
- Abb. 13: Dosis der perkutanen Bestrahlung bei 152 Patientinnen
- Abb. 14: Dosis der Afterloadingbestrahlung bei 172 Patientinnen
- Abb. 15: FIGO-Stadien im Vergleich der Operationsmethoden bei 192 Patientinnen
- Abb. 16: Lymphknotenbefall im Vergleich der Operationsmethoden bei 178 Patientinnen
- Abb. 17: Zahl der entnommenen Lymphknoten im Vergleich der Operationsmethoden bei 165 Patientinnen
- Abb. 18: Allgemeine Überlebensrate
- Abb. 19: Altersbedingte Überlebensraten
- Abb. 20: Überlebensraten in Abhängigkeit der Histologie
- Abb. 21: Gradingabhängige Überlebensraten
- Abb. 22: Stadienabhängige Überlebensraten (Stadien I-IV)
- Abb. 23: Überlebensraten in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls
- Abb. 24: Überlebensraten in Abhängigkeit der Operationsmethoden
- Abb. 25: Überlebensraten des FIGO-Stadiums IIB in Abhängigkeit der Operationsmethoden

- Abb. 26: Überlebensraten in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung
- Abb. 27: Überlebensraten des FIGO-Stadiums IB in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung
- Abb. 28: Überlebensraten des FIGO-Stadiums IIB in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung
- Abb. 29: Rezidivbedingte Überlebensraten
- Abb. 30: Verteilung hämatogener Metastasen bei 40 Patientinnen
- Abb. 31: Allgemeine Rezidivrate
- Abb. 32: Rezidivraten in Abhängigkeit der Histologie
- Abb. 33: Stadienabhängige Rezidivraten
- Abb. 34: Rezidivraten in Abhängigkeit des initialen Lymphknotenbefalls
- Abb. 35: Rezidivraten in Abhängigkeit der Anzahl befallener Lymphknoten
- Abb. 36: Rezidivraten in Abhängigkeit der Operationsmethode
- Abb. 37: Rezidivraten in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung
- Abb. 38: Verteilung der häufigsten Nebenwirkungen bei 174 Patientinnen (kumulativ Grad 1-4)
- Abb. 39: Grad des Hauterythems bei 79 Patientinnen (%-Angaben)
- Abb. 40: Nebenwirkungen an der Vagina bei 174 Patientinnen
- Abb. 41: Andere akute Nebenwirkungen bei 174 Patientinnen
- Abb. 42: Verteilung der häufigsten Spätfolgen bei 190 Patientinnen
- Abb. 43: Spätfolgen des Darms bei 190 Patientinnen
- Abb. 44: Spätfolgen der Blase bei 190 Patientinnen
- Abb. 45: Spätfolgen der Vagina bei 190 Patientinnen
- Abb. 46: Spätfolgen in Abhängigkeit der Operationsmethoden
- Abb. 47: Verteilung der Nebenwirkungen in Abhängigkeit der perkutanen Bestrahlungsdosis
- Abb. 48: Spätfolgen in Abhängigkeit der perkutanen Bestrahlungsdosis
- Abb. 49: Spätfolgen der Blase in Abhängigkeit der Blasenbelastung
- Abb. 50: Spätfolgen des Darms in Abhängigkeit der Rektumbelastung

Tabellen

Tab. 1:	FIGO- und TNM-Einteilung des Zervixkarzinoms
Tab. 2:	Klassifikation der erweiterten Hysterektomie
Tab. 3:	Common Toxicity Criteria akuter radiogener Nebenwirkungen
Tab. 4:	Befall pelviner und paraaortaler Lymphknoten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium
Tab. 5:	5-JÜR in Abhängigkeit der FIGO-Stadien
Tab. 6:	Verteilung der FIGO-Stadien bei 192 Patientinnen
Tab. 7:	Initialer Lymphknotenbefall mit Lokalisationsangabe bei 192 Patientinnen
Tab. 8:	Initialer Lymphknotenbefall im Vergleich der FIGO-Stadien bei 179 Patientinnen
Tab. 9:	Art der Chemotherapie bei 71 Patientinnen
Tab. 10:	Vergleich der Operationsmethoden bei 192 Patientinnen
Tab. 11:	Lymphknotenbefall in Abhängigkeit der FIGO-Stadien und der Operationsmethoden
Tab. 12:	Risikofaktoren im Vergleich der Operationsmethoden
Tab. 13:	Gradingabhängige Überlebensraten (G1, G4, Gx)
Tab. 14:	Stadienabhängige Überlebensraten (Stadien IA-IV)
Tab. 15:	Überlebensraten in Abhängigkeit der Anzahl befallener Lymphknoten
Tab. 16:	Überlebensraten des FIGO-Stadiums IB in Abhängigkeit der Operationsmethoden
Tab. 17:	FIGO-Stadien in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung
Tab. 18:	Cox-Regressionsanalyse für die Kennungen Tod und Tod am Tumor
Tab. 19:	Altersbedingte Rezidivraten
Tab. 20:	Gradingabhängige Rezidivraten
Tab. 21:	Rate distaler Metastasen in Abhängigkeit des initialen Lymphknotenbefalls
Tab. 22:	Rezidivrate in Abhängigkeit der Anzahl befallener Lymphknoten
Tab. 23:	Rate lokoregionärer Rezidive in Abhängigkeit der Operationsmethode
Tab. 24:	Rezidivhäufigkeiten in Abhängigkeit des Lymphknotenbefalls und der Operationsmethode
Tab. 25:	Rezidivraten der FIGO-Stadien IB und IIB in Abhängigkeit der Art der Bestrahlung
Tab. 27:	Cox-Regressionsanalyse für die Kennungen Rezidiv, Lokalrezidiv und distale Metastasen

Tab. 28:	Häufigkeit von Nebenwirkungen der Strahlentherapie bei 192 Patientinnen
Tab. 29:	Häufigkeit der Spätfolgen der Strahlentherapie bei 190 Patientinnen
Tab. 30:	Nebenwirkungen in Abhängigkeit der Operationsmethoden
Tab. 31:	Spätfolgen in Abhängigkeit der Operationsmethoden
Tab. 32:	Tumornachsorge in Abhängigkeit der Operationsmethoden
Tab. 33:	Nebenwirkungen in Abhängigkeit der perkutanen Bestrahlungsdosis
Tab. 34:	Stadienabhängige 5-Jahresüberlebensraten
Tab. 35:	5-Jahresüberlebensraten nodal-positiver und nodal-negativer Patientinnen
Tab. 36:	5-Jahresüberlebensraten laparoskopisch operierter Patientinnen

IX Literaturverzeichnis

Ackermann S, Beckmann MW, Altgassen C. 2004. Therapie des Zervixkarzinoms. Moderne operative Ansätze. *Gynakologe*, 37:669-675.

Altgassen C, Possover M, Krause N, Plaul K, Michels W. 2000. Establishing a new technique of laparoscopic pelvic and para-aortic lymphadenectomy. *Obstet Gynecol*, 95:348-352.

Atkovar G, Uzel Ö, Özşahin M, Koca S, Sahinler I, Okkan S, Uzel R. 1995. Postoperative radiotherapy in carcinoma of the cervix: treatment results and prognostic factors. *Radiother Oncol*, 35:198-205.

Barranger E, Fay S, Cortez A, Uzan S, Darai E. 2004. Place du prélèvement du ganglion sentinelle dans les cancers utérins. *Gynecol Obstet Fertil*, 32:694-702.

Bastert G und Schneeweiß A. 2003. Zervixkarzinom. In: Seeber S und Schütte J, Hrsg. *Therapiekonzepte Onkologie*. Vierte Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer, 1511-1550.

Beckmann MW, Hrsg. 2004. *S2-Leitlinien Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms*. Darmstadt: Zuckschwerdt-Verlag.

Beckmann MW, Mehlhorn G, Thiel F, Breuel C, Fasching PA, Ackermann S. 2005. Therapiefortschritte beim primären Zervixkarzinom. *Dtsch Arztebl*, 102:979-986.

Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HYS, Pecorelli S. 2000. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynaecol Obstet*, 70: 209-262.

Bertz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katilinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H. 2004. *Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland. Vierte überarbeitete, aktualisierte Ausgabe*. Saarbrücken, 52-56.

Blohmer JU, Paepke S, Böhmer D, Ernhardt B, Sehouli J, Elling D, Lichtenegger W. 2001. Die adjuvante Chemotherapie des Zervixkarzinoms – Ergebnisse einer Phase II-Studie. Zentralbl Gynakol, 123:286-291.

Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL. 1988. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. Radiat Res, 166:3-55.

Brinton LA. 1992. Epidemiology of cervical cancer – overview. IARC Sci Publ, 3-23.

Buchali A, Koswig S, Dinges S, Rosenthal P, Salk J, Lackner G, Böhmer D, Schlenger L, Budach V. 1999. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. Radiother Oncol, 52:29-34.

Budach W, Zimmermann JS. 2000. Haut. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH, Hrsg. Nebenwirkungen in der Radioonkologie – Klinisches Kompendium. Erste Aufl. München: Urban & Fischer, 115-129.

Burghardt E, Webb MJ, Monaghan JM, Kindermann G. 1993. Surgical gynecologic oncology. Thieme, Stuttgart, New York.

Chatani M, Nose T, Masaki N, Inoue T. 1998. Adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy of the cervical cancer. Prognostic factors and complications. Strahlenther Onkol, 174:504-509.

Chen RJ, Chang DY, Yen ML, Lee EF, Huang SC, Chow SN, Hsieh CY. 1998. Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol, 69:157-164.

Chen SW, Liang JA, Yang SN, Liu RT, Lin FJ. 2000. The prediction of late rectal complications following the treatment of uterine cervical cancer by high-dose-rate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 47:955-961.

Cosin JA, Fowler JM, Chen MD, Paley PJ, Carson LD, Twiggs LB. 1998. Pretreatment surgical staging of patients with cervical carcinoma. *Cancer*, 82:2241-2248.

Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, Colgan T, Chapman W, Shaw P. 2001. Changes in the demographics and perioperative care of stage IA(2)/IB(1) cervical cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol*, 81:133-137.

Cox DR. 1972. Regression model and life tables. *J R Statistical Soc*, 34:187-220.

Dargent D. 1987. A new future for Schauta's operation through presurgical retroperitoneal pelviscopy. *Eur J Gynecol Oncol*, 8:292-296.

Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. 2000. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy. *Cancer*, 88:1877-1882.

Delgado G, Bundy B, Zaino R, Sevin BU, Creasman WT, Major F. 1990. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: A gynaecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*, 38:352-357.

Dunst J, Hänsen G. 2001. Radio- und Radiochemotherapie beim Zervixkarzinom. *Onkologie*, 7:854-863.

Dürst M, Backsch C, Kaufmann AM, Schneider A. 2003. Ätiologie und Pathogenese des Zervixkarzinoms. *Gynakologe*, 36:282-288.

Eifel PJ, Burke TW, Morris M, Smith TL. 1995. Adenocarcinoma as an independent risk factor for disease recurrence in patients with stage IB cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 59:38-44.

Eifel PJ, Winter K, Morris M, Levenback C, Grigsby PW, Cooper J, Rotman M, Gershenson D, Much DG. 2004. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol*, 22:872-880.

Engel J, Schubert-Fritschle G. 2004. Epidemiologie des Zervixkarzinoms. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. Hrsg. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Zervixkarzinom. Dritte Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwert Verlag, 1-14.

Feige A, Rempen A, Würfel W, Jawny J, Caffier H, Hrsg. 2001. Frauenheilkunde Fortpflanzungsmedizin Geburtsmedizin Onkologie. Zweite Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, 618-641.

Fidalgo de Matos CJ, Querleu D, Leblanc E. 1993. La lymphadénectomie pelvienne endoscopique dans le bilan des cancers précoces du col utérin: Enquête auprès de 35 centres hospitaliers français. Rev Med Brux, 14:163-168.

Finan MA, Hoffman MS, Chambers R, Fiorica JV, DeCesare S, Kline RC, Roberts WS, Cavanagh D. 1998. Body mass predicts the survival of patients with new International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IB1 and IB2 cervical carcinoma treated with radical hysterectomy. Cancer, 83:98-102.

Fischer U, Raptis G, Geßner W, Roschlau U, Dressel K, Bilek K, Horn LC. 2001. Epidemiologie und formale Pathogenese des Zervixkarzinoms. Zentralbl Gynakol, 123:198-205.

Frigerio L, Mariani A, Gandini L, Origoni M, Galli L, Rabaiotti E, Aletti G, Ferrari A. 1999. Prognostic factors in patients with locally advanced cervical cancer treated with radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy. Int Surg, 83:265-270.

Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, Syed A, Hill RP. 2000. Anemia, hypoxia and transfusion in patients with cervix cancer: a review. Radiother Oncol, 57:13-19.

Gerstner N, Wachter S, Knocke TH, Fellner C, Wambersie A, Pötter R. 1999. The benefit of Beam's eye view based 3D treatment planning for cervical cancer. Radiother Oncol, 51:71-78.

Green JA, Kirwan JM, Thierney JF, Symonds P, Fresco L, Collingwood M, Williams CJ. 2001. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systemic review and meta-analysis. Lancet, 358:781-786.

Grisaru D, Covens A, Chapman B, Shaw P, Colgan T, Murphy J, DePetrillo D, Lickrish G, Laframboise S, Rosen B. 2001. Does histology influence prognosis in patients with early-stage cervical carcinoma. *Cancer*, 92:2999-3004.

Grubert TA, Friese K. 2003. Impfung gegen HPV. *Gynakologe*, 36:313-322.

Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, Dumas I, Hellebust TP, Kirisits C, Lang S, Muschitz S, Nevinson J, Nulens A, Petrow P, Wachter-Gerstner N. 2005. Recommendations from Gynaecological GEC-ESTRO Working Group: concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*, 74:235-245.

Hänsen G, Kuhnt T, Pigorsch S, Strauss H, Dunst J. 2002. Adjuvante simultane Radiochemotherapie nach operiertem Uteruszervixkarzinom in der High-Risk-Situation. *Strahlenther Onkol*, 178:71-77.

Hareyama M, Sakata KI, Oouchi A, Nagakura H, Shido M, Someya M, Koito K. 2002. High-dose-rate versus low-dose-rate intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, 94:117-124.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. 2004. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*, 364:1757-1765.

Hart K, Han I, Deppe G, Malviya V, Malone J, Christensen C, Chuba P, Porter A. 1997. Postoperative radiation for cervical cancer with pathologic risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 37:833-838.

Heilmann V, Kreienberg R. 2001. Therapie der fortgeschrittenen Stadien des invasiven Zervixkarzinoms. *Onkologe*, 7:864-874.

Hellebrekers BWJ, Zwinderman AH, Kenter GG, Peters AAW, Snijders-Keilholz A, Graziosi GCM, Fleurens GJ, Trimbos JB. 1999. Surgically-treated early cervical cancer: prognostic factors and the significance of depth of tumor invasion. *Int J Gynecol Cancer*, 9:212-219.

Hertel H, Köhler C, Michels W, Possover M, Tozzi R, Schneider A. 2003. Laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy (LAVRH): prospective evaluation of 200 patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 90:505-511.

Höckel M. 2003. Laterally extended endopelvic resection: Novel surgical treatment of locally recurrent cervical carcinoma involving the pelvic side wall. *Gynecol Oncol*, 91:369-377.

Höckel M. 2004. Nervenschonende operative Therapie des Zervixkarzinoms. *Gynakologe*, 37:893-900.

Hoffman MS, Cardosi RJ, Roberts WS, Jiorica JV, Grendys EC, Griffin D. 2004. Accuracy of pelvic examination in the assessment of patients with operable cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 190:986-993.

Horn LC, Fischer U, Bilek K. 2001. Histopathologische Prognosefaktoren beim primär operativ therapierten Zervixkarzinom. *Zentralbl Gynakol*, 123:266-274.

Hoyer M, Ljungstroem B, Nyland M, Jakobsen A. 1990. Radical hysterectomy in cervical carcinoma stage IB. *Eur J Gynaecol Oncol*, 11:13-17.

Huh SJ, Lim DH, Ahn YC, Lee JC, Kang MK, Shin SS, Shin KH, Kim B, Park W, Han Y. 2003. Comparison between in vivo dosimetry and barium contrast technique for prediction of rectal complications in high-dose-rate intracavitary radiotherapy in cervix cancer patients. *Strahlenther Onkol*, 179:191-196.

Inoue T, Morita K. 1995. Long-term observation of patients treated by postoperative extended-field irradiation for nodal metastases from cervical carcinoma stages IB, IIA and IIB. *Gynecol Oncol*, 58:4-10.

Jackson KS, Das N, Naik R, Lopes AD, Godfrey KA, Hatem MH, Monaghan JM. 2004. Laparoscopically assisted radical vaginal hysterectomy versus radical abdominal hysterectomy for cervical cancer: a match controlled study. *Gynecol Oncol*, 95:655-661.

Kaplan EL, Meier P. 1958. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53:457-481.

Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, Walker JL, Gersell D. 1999. Cisplatin, radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*, 341:1154-1161.

Kim JH, Kim HJ, Hong S, Wu HG, Ha SW. 2005. Post-hysterectomy radiotherapy in FIGO stage IB-IIIB uterine cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 96:407-414.

Kirschbaum M, Hrsg. 2001. Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe. Erste Aufl. Stuttgart: Thieme, 605-616.

Köhler C, Altgassen C, Hertel H, Hawary TE, Possover M, Schneider A. 2001. Laparoskopische Verfahren zum Staging und zur Behandlung des Zervixkarzinoms. *Onkologe*, 7:842-853.

Kolben M, Maurer S, Höß C, Oberlechner E, Hillemanns P. 2004. Operative Therapie des Zervixkarzinoms. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. Hrsg. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Zervixkarzinom. Dritte Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwert Verlag, 35-42.

Kölbl H. 2001. Therapie und morphologische Prognosefaktoren des Zervixkarzinoms. *Zentralbl Gynakol*, 123:237-244.

Kreienberg R. 1998. Fortgeschrittene Stadien des invasiven Zervixkarzinoms. *Onkologe*, 4:142-152.

Lai CH, Hong JH, Hsueh S, Ng KK, Chang TC, Tseng CJ, Chou HH, Huang KG. 1999. Preoperative prognostic variables and the impact of postoperative adjuvant therapy on the

outcomes of stage IB or II cervical carcinoma patients with or without pelvic lymph node metastases. *Cancer*, 85:1537-1546.

Lampe B, Stief C, Egger H, Raab HR. 2004. Lokal weit fortgeschrittene Tumoren im weiblichen Becken – exenterative Operationen und Rekonstruktionen. *Dtsch Arztebl*, 101:718-728.

Landoni F, Manco A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, Favini G, Ferri L, Mangioni C. 1997. Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet*, 350:535-540.

Lee YN, Wang KL, Lin MH, Liu CH, Wang KG, Lan CC, Chuang JT, Chen AC, Wu CC. 1989. Radical hysterectomy with pelvic lymph node dissection for treatment of cervical cancer: a clinical review of 954 cases. *Gynecol Oncol*, 32:135-142.

Liu S, Semenciw R, Probert A, Mao Y. 2001. Cervical cancer in Canada: changing patterns in incidence and mortality. *Int J Gynecol Cancer*, 11:24-31.

Lohr F, Wenz K. Hrsg. 2003. *Strahlentherapie kompakt*. Erste Aufl. München, Jena: Urban und Fischer, 137-146.

Look KY, Brunetto VL, Clarke-Pearson DL, Averette HE, Major FJ, Alvarez RD, Homesley HD, Zaino RJ. 1996. An analysis of cell type in patients with surgically staged stage IB carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol*, 63:304-311.

Malur S, Possover M, Schneider A. 2000. Laparoscopically assisted radical vaginal vs radical abdominal hysterectomy type II in patients with cervical cancer. *Surg Endosc*, 15:289-292.

Mantel N. 1966. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, 50:163-170.

Menton M, Wallwiener D. 2003. Zervixkarzinom. In: Dudenhausen JW, Schneider HPG, Bastert G, Hrsg. *Frauenheilkunde und Geburtshilfe*. Zweite Aufl. Berlin, New York: De Gruyter Lehrbuch, 492-512.

Monk BJ, Wand J, Im S, Stock RJ, Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby PW, Gordon W, Albert DS. 2005. Rethinking the use of radiation and chemotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*, 96:721-728.

Morris M, Eifel PJ, Lu J, Grigsby PW, Levenback C, Stevens RE, Rotman M, Gershenson DM, Mutch DG. 1999. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med*, 340:1137-1143.

Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, Roeske JC. 2002. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52:1330-1337.

Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM. 2003. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 348:518-527.

Münstedt K. 2001. In: Kirschbaum M, Hrsg. 2001. Checkliste Gynäkologie und Geburtshilfe. Erste Aufl. Stuttgart: Thieme, 493-503.

Nieminen MP, Kallio M, Hakama M. 1995. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstet Gynecol*, 85:1017-1021.

Oberlechner E. 2004. Chemotherapie des Zervixkarzinoms. In: Hillemanns P, Höß C, Kürzl R. Hrsg. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge Zervixkarzinom. Dritte Aufl. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwert Verlag, 58-61.

Patel FD, Sharma SC, Negi PS, Ghoshal S, Gupta BD. 1994. Low dose rate vs. high dose rate brachytherapy in the treatment of carcinoma of the uterine cervix: a clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 28:335-341.

Pecorelli S, Odicino F. 2003. Cervical cancer staging. *Cancer J*, 9:390-395.

Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, Souhami L, Grigsby P, Gordon W, Alberts DS. 2000. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with

pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk-early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*, 18:1606-1613.

Petry KU. 2003. HPV-Screening zur Früherkennung des Zervixkarzinoms. *Gynakologe*, 36:289-296.

Pfleiderer A. 1999. Maligne Tumoren des Uterus. In: Pfleiderer A, Breckwoldt M, Martius G, Hrsg. *Gynäkologie und Geburtshilfe*. Dritte Aufl. Freiburg: Thieme, 192-208.

Piver S, Rutledge F, Smith JP. 1974. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*, 44:265-272.

Plaxe SC, Saltzstein SL. 1999. Estimation of the duration of the preclinical phase of cervical adenocarcinoma suggests that there is ample opportunity for screening. *Gynecol Oncol*, 75:55-61.

Pomel C, Atallah D, Le Bouedec G, Rouzier R, Morice P, Castaigne D, Dauplat J. 2003. Laparoscopic radical hysterectomy for invasive cervical cancer: 8-year experience of a pilot study. *Gynecol Oncol*, 91:534-539.

Possover M, Stöber S, Plaul K, Schneider A. 2000. Identification and preservation of the motoric innervation of the bladder in radical hysterectomy type III. *Gynecol Oncol*, 79:154-157.

Raatz D, Börner P. 2001. Die laparoskopisch assistierte vaginale Radikaloperation LAVRO des Zervixkarzinoms – Perioperative Parameter und Komplikationsraten. *Zentralbl Gynakol*, 123:136-142.

Richter E, Feyerabend T. Hrsg. 2002. *Grundlagen der Strahlentherapie*. Zweite Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 141-179; 339-352.

Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D, Hrehorcak M. 2005. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 98:281-288.

Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, Clarke-Pearson DL, Insalaco S. 1999. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*, 340:1144-1153.

Roy M, Plante M. 1998. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 179:1491-1496.

Rutledge FN, Mitchell FN, Munsell M, Bass S, McGuffee V, Atkinson EN. 1992. Youth as a prognostic factor in carcinoma of the cervix: a matched analysis. *Gynecol Oncol*, 44:123-130.

Samlal RAK, Van der Velden J, Kate FJWT, Schilthuis MS, Hart AAM, Lammes FB. 1997. Surgical pathologic factors that predict recurrence in stage IB and IIA cervical carcinoma patients with negative pelvic lymph nodes. *Cancer*, 80:1234-1240.

Sardi J, Vidaurreta J, Bermúdez A, Di Paolo G. 1999. Laparoscopically assisted Schauta operation: learning experience at the gynecologic oncology unit, Buenos Aires University Hospital. *Gynecol Oncol*, 75:361-365.

Sauer R. Hrsg. 2003. *Strahlentherapie und Onkologie*. Vierte Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, 167-189.

Schneider A, Dürst M, Klug SJ, Kaufmann A, Jochmus I, Gissmann L. 2001. Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Onkologe*, 7:814-826.

Schneider A, Scheungraber C, Hoyer H, Dürst M. 2002. Früherkennung des Zervixkarzinoms: Zytologie oder HPV-Test? *Gynakologe*, 35:181-192.

Schneider A, Gissmann L. 2002. Prävention des Zervixkarzinoms Screening und Impfung. *Onkologe*, 8:1053-1063.

Schneider A, Hertel H. 2004. Surgical and radiographic staging in patients with cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 16:11-18.

Schorge JO, Molpus KL, Koelliker D, Nikrui N, Goodman A, Fuller AF. 1997. Stage IB and IIA cervical cancer with negative lymph nodes: the role of adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol*, 66:31-35.

Schrader R, Bahnsen J, Schrader D, Frischbier HJ. 1994. Messung des Abstandes der Rektumschleimhaut von einem gynäkologischen Afterloadingapplikator über den Dosisleistungsabfall einer Kobalt-60-Quelle. *Strahlenther Onkol*, 170:103-106.

Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Muderspach LI, Zaino RJ. 1999. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*, 73:177-183.

Seegenschmiedt MH, Müller RP, Höffken K, Junginger T, Sauer H. 1999. Common Toxicity Criteria (CTC) – Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. *Dtsch Arztebl*, 96:A489-95.

Seegenschmiedt MH, Zimmermann JS. 2000. Dokumentation von Nebenwirkungen. In: Dörr W, Zimmermann JS, Seegenschmiedt MH, Hrsg. *Nebenwirkungen in der Radioonkologie – Klinisches Kompendium*. Erste Aufl. München: Urban & Fischer, 45-72.

Sehouli J. 2004. Tumorartige Läsionen und Tumoren der Cervix uteri. In: Bühling KJ, Friedmann W, Hrsg. *Intensivkurs Gynäkologie und Geburtshilfe*. Erste Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, 389-399.

Sevin BU, Koechli OR. 2001. "Survival Tree Analysis" – eine neue Methode zur multivariaten Bewertung von Prognosefaktoren beim operablen Zervixkarzinom. *Zentralbl Gynakol*, 275-279.

Shepherd JH, Mould T, Oram DH. 2001. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG*, 108:882-885.

Shingleton HM. 1998. Surgery for cervical cancer: A time for reassessment. *Gynecol Oncol*, 69:8-13.

Siebert U, Sroczynski G, Marckmann G, Hillemanns P. 2003. Kosteneffektivität der HPV-Diagnostik in der Zervixkarzinomfrüherkennung. *Gynakologe*, 36:341-348.

Snijders-Keilholz A, Hellebrekers BW, Zwinderman AH, Van de Vijver AH, Trimbos JB. 1999. Adjuvant radiotherapy following radical hysterectomy for patients with early-stage cervical carcinoma (1984-1996). *Radiother Oncol*, 51:161-167.

Steed H, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, De Petrillo S, Covens A. 2004. A comparison of laparoscopic-assisted radical vaginal hysterectomy and radical abdominal hysterectomy in the treatment of cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 93:588-593.

Stock RG, Chen AS, Flickinger JC, Kalnicki S, Seski J. 1995. Node-positive cervical cancer: impact of pelvic irradiation and patterns of failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31:31-36.

Uno T, Ito H, Itami J, Yasuda S, Isobe K, Hara R, Sato T, Minoura S, Shigematsu N, Kubo A. 2000. Postoperative radiation therapy for stage IB-IIB carcinoma of the cervix with poor prognostic factors. *Anticancer Res*, 20:2235-2239.

Ursin G, Peters RK, Monroe K, Pike MC, d'Ablaing G, Henderson BE. 1994. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet*, 344:1390-1394.

Van den Berg R, Wasser MNJM, Van Gils APG, Van der Mey AGL, Hermans J, Van Buchem MA. 2000. Vascularization of head and neck paragangliomas: comparison of three MR Angiographic Techniques with Digital Subtraction Angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*, 21:162-170.

Varlotta J, Stevenson MA. 2005. Anemia, tumor hypoxemia, and the cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63:25-36.

Waggoner SE. 2003. Cervical cancer. *Lancet*, 361:2217-2225.

Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snuders PJF, Peto J, Meijer CJLM, Munoz N. 1999. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189:12-19.

Weiss E, Hess CF. 2003. The impact of Gross Tumor Volume (GTV) and Clinical Target Volume (CTV) Definition of the Accuracy in Radiotherapy. *Strahlenther Onkol*, 179:21-30.

Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler WC, Clarke-Pearson DL, Liao SY. 1999. Randomized comparison of Fluorouracil plus Cisplatin versus Hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. *J Clin Oncol*, 17:1339-1348.

Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F, Hrsg. 2002. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Sechste Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer, 142-146.

Wright JD, Li J, Gerhard DS, Zhang Z, Huettner PC, Powell MA, Gibb RK, Herzog TJ, Mutch DG, Trinkaus KM, Rader JS. 2005. Human papillomavirus type and tobacco as predictors of survival in early stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*, 98:84-91.

Wulf J, Flentje M. 1998. Strahlentherapie des Zervixkarzinoms. *Onkologe*, 4:153-166.

Yeh SA, Leung SW, Wang CJ, Chen HC. 1999. Postoperative radiotherapy in early stage carcinoma of the uterine cervix: treatment results and prognostic factors. *Gynecol Oncol*, 72:10-15.

Yessaian A, Magistris A, Burger RA, Monk BJ. 2004. Radical hysterectomy followed by tailored postoperative radiotherapy in the treatment of stage IB2 cervical cancer: feasibility and indications for adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*, 94:61-66.

X Anhang

Erhebungsbogen

Persönliche Daten

Codierte Nr.:	Diagnosealter:		
ID-Rad:	Anamnese (Monate):		
Krankenblatt-Nr.:	Letzte Regel:		
Name:	Symptome:		
Vorname:			
Geburtsdatum:			
Betreuender Hausarzt/Gynäkologe:			
		Kinder:	
Risikofaktoren:	Diabetes	Adipositas	Hypertonie

Operative Therapie

PE:	TNM-Stadium:
Konisation:	FIGO-Stadium:
OP-Datum:	Befallene LKs:
Wertheim:	Histologie: Plattenepithel-Ca: Adeno-Ca: Mischtypen: Undiff. Ca: Andere:
LAVRH:	
Andere:	
Grading:	

Paraklinische Parameter

	Hb	Datum	Leukos
SCC:			
CA 125:			
CEA:			
Mg:			

Isotopennephrogramm

	Datum:
Li. Niere	Re. Niere

Chemotherapie:

Perkutane Strahlentherapie

Gesamtdosis: Gy	von:	bis:	Pendel:
Einzel-dosis: Gy	Gegenfelder:		
Fraktionierung:			
Gerät:	Box:		
Region:			

bis:

Nebenwirkungen:

Spätfolgen

Rezidiv1:**Rezidiv2:**

Histologie:

Histologie:

Chemo:Chemo:

Ergebnis:

Ergebnis:

Komplikationen:

Komplikationen:

Verstorben:Datum:Todesursache:Obduktionsbefund:

Angaben des Totenscheins:

Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen

[illegible]

Fragebogen zur Tumornachsorge

Zu Therapieergebnissen und Nebenwirkungen beim kombiniert operativ und strahlentherapeutisch behandelten Karzinom der Zervix uteri

Patientin: Frau geb. am

Wohnhaft in:

Operative Therapie am:

Strahlentherapie von bis

1. Tumornachsorge: Spätfolgen

- | | |
|--------------------------------|---------------------|
| a) <u>Sigma/Rektum</u> | Datum: (Monat/Jahr) |
| 1. Proktitis Grad..... | |
| 2. Fistel | |
| 3. Stenose | |
| 4. Inkontinenz | |
| 5. Chron. Obstipation/Diarrhoe | |
| 6. Sonstige | |
| b) <u>Blase/Ureter</u> | Datum: |
| 1. Zystitis Grad..... | |
| 2. Harnstau Grad..... | |
| 3. Schrumpfblase | |
| 4. Fistel | |
| 5. Inkontinenz | |
| 6. Sonstige | |
| c) <u>Vagina</u> | Datum: |
| 1. Verklebungen | |
| 2. Stenosen | |
| 3. Sonstige | |
| d) <u>Sonstiges</u> | Datum: |
| 1. Lymphödem Beine | |
| 2. Hautveränderungen | |
| 3. Osteoradionekrose | |
| 4. Andere | |

Weitere noch nicht genannte Nebenwirkungen: (bitte mit Angabe von Monat/Jahr)

.....

.....

.....

Bitte wenden

2. Rezidiv/Metastasen:

Datum:

Lokalisation:

<u>Rezidivtherapie:</u>	OP	erneute Radiatio	Chemotherapie	symptomatische Th.
	()	()	()	()

Datum: Ort:

Therapieergebnis:

Komplette Remission	partielle Remission	keine Veränderung	Tumorprogression
()	()	()	()

3. Verstorben:

Datum:

Todesursache:	Tumorbedingt	andere Ursache
	()	()

Angaben des Totenscheins:

Obduktionsergebnis:

Letzter Praxiskontakt:

Vielen Dank für Ihre Bemühungen.

Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. habil. Füller bedanken, der trotz einer umfangreichen Patientenbetreuung immer Zeit für eine Besprechung fand und nicht nur die Doktorarbeit an sich, sondern auch mich als Person wahrnahm. Vielen Dank für alle aufbauenden und interessanten Gespräche und für alle Geduld, da sich der Abgabetermin der Arbeit aufgrund meines Auslandsaufenthaltes während des Praktischen Jahres ein wenig verlängerte.

Danken möchte ich auch den Direktoren der Universitätsfrauenklinik Jena, Herrn Prof. Dr. med. Schneider, Herrn Prof. Dr. med. Hillemanns und Herrn Prof. Dr. med. Runnebaum, für die Einsicht in das Archiv der Gynäkologie sowie allen Gynäkologen und Hausärzten, die sich Zeit für die Nachsorgebögen nahmen. Des Weiteren möchte ich mich beim gesamten Team der Strahlentherapie bedanken unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. habil. Wendt. Ein Dank gebührt den Mitarbeitern der Archive der Strahlentherapie, Gynäkologie und des Zentralarchivs in Burgau, die mir freundlicherweise die benötigten Akten bereitstellten. Für Hilfe bei der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei Frau Bramstedt.

Ein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern des Tumorzentrums Jena, insbesondere Frau PD Dr. med. habil. Altendorf-Hofmann, die mir die Statistik lebendig vermittelte und für die vielen kleinen Fragen zur Auswertung Zeit fand. Außerdem danke ich Frau Burger und Frau Michel-Triller für die freundliche Einarbeitung in das GTDS-System und die Hilfe bei der Anfrage an die Meldeämter.

Ohne die Hilfe meiner Familie und meiner Freunde wäre diese Doktorarbeit wohl nicht zustande gekommen. Besonders möchte ich mich bei meinem Großvater und meiner Schwester bedanken, die mit viel Begeisterung meine Arbeit korrigierten. Ein großer Dank gilt meinen Eltern für alle finanzielle Unterstützung während des Studiums und emotionalen Aufbau bei dem einen oder anderen Stimmungstief.

Außerdem möchte ich mich bei Micha bedanken, der mir die Türen zur Strahlentherapie öffnete, mit fachlichem Rat zur Seite stand und bei manchen Computerproblemen Abhilfe schaffen konnte. Vielen Dank für ein offenes Haus und für die nötige Ablenkung zum Kräften sammeln. Danken möchte ich ebenso Anja für den emotionalen Aufbau.

Además le agradezco mucho a Andres, por todo el apoyo, amor, que me ha dado, creer en mí, darme animo y fuerza todos los días durante esta época difícil.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Dorothee Guderian
Geburtsdatum: 02.11.1978
Geburtsort: München
Familienstand: verheiratet

Schulischer Werdegang:

09/1985 - 07/1988 Grundschule Hochzoll-Süd, Augsburg
09/1988 - 07/1989 Kettler-Franke Grundschule, Bad Homburg
09/1989 - 06/1998 Kaiserin-Friedrich-Schule, Bad Homburg
Abschluss: Abitur

Studium:

seit 10/1998 Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena
02/2002 - 06/2002 Auslandssemester an der Université Louis Pasteur, Strasbourg, Frankreich
09/2003 - 11/2005 Arbeit an der Promotion: „Ergebnisse der Strahlentherapie des operierten Zervixkarzinoms im Vergleich konventioneller und laparoskopischer Verfahren“
Praktisches Jahr:
04/2004 - 08/2004 Pädiatrie-Tertial an der Gondar University, Gondar, Äthiopien
08/2004 - 11/2004 Chirurgie-Tertial Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador
11/2004 - 03/2005 Innere-Tertial Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador
Studienabschluss:
05/2005 3. Staatsexamen

Berufserfahrung:

12/2005-05/2006 Assistenzärztin in der Klinik für Radiologie, Abteilung Strahlentherapie der Universitätsklinik Jena
07/2006 - 10/2006 Praktikum im Subcentro de Salud (Krankenstation) in Santiago de Tiwintza, Amazonasgebiet, Ecuador
Seit 01/2007 Assistenzärztin in der Klinik für Hämatologie/Onkologie der Universitätsklinik Jena

Jena, den 20.04.2007

Dorothee Guderian

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. habil. Füller, PD Dr. med. habil. Altendorf-Hofmann,
Frau Bramstedt

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 20.04.2007

Dorothee Guderian